

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do
Adolescente Fernandes Figueira
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

ANTONIO EDUARDO VIEIRA DOS SANTOS

INFUSÃO DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EM CRIANÇAS COM
IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA: bases legais e contribuição da
evidência científica na organização dos procedimentos
operacionais

Rio de Janeiro
2012

ANTONIO EDUARDO VIEIRA DOS SANTOS

**INFUSÃO DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EM CRIANÇAS COM
IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA: bases legais e contribuição da
evidência científica na organização dos procedimentos
operacionais**

Tese apresentada como pré-requisito para obtenção do título de doutor no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, na área de concentração da Saúde da Criança e da Mulher.

Orientadora: Dra. Maria Ignez Capella Gaspar Elsas

Rio de Janeiro

2012

FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA

S231i Santos, Antonio Eduardo Vieira dos
Infusão de imunoglobulina intravenosa em crianças com imunodeficiência primária: bases legais e contribuição da evidência científica na organização dos procedimentos operacionais / Antonio Eduardo Vieira dos Santos. - 2012.
xxxi. ; 277 f. ; il.; tab. ; fig.

Tese (Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança) –
Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, R J, 2012.

Orientador: Maria Ignez Capella Gaspar Elsas

Bibliografia: f. 180 – 213.

1. Síndromes de Imunodeficiência. 2. Imunoglobulinas Intravenosas.
3. Planejamento em Saúde. 4. Gestão em Saúde. 5. Prática Clínica Baseada em Evidências. 6. Avaliação em Enfermagem. 7. Enfermagem Baseada em Evidências. 8. Enfermagem Pediátrica.

CDD - 22ª ed. 616.97

ANTONIO EDUARDO VIEIRA DOS SANTOS

**INFUSÃO DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EM CRIANÇAS COM
IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA: bases legais e contribuição da
evidência científica na organização dos procedimentos
operacionais**

Tese apresentada como pré-requisito para obtenção do título de doutor no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, na área de concentração da Saúde da Criança e da Mulher.

Aprovada em 15 de maio de 2012.

Presidente

Dr.^a Maria Ignez Capella Gaspar Elsas
Pesquisadora Titular do IFF/FIOCRUZ

1º Examinador

Dr.^a Maria Antonieta Rubio Tyrrell
Professora Titular da EEAN/UFRJ

2º Examinador

Dr. Pedro Paulo Xavier Elsas
Professor Adjunto da FM/UFRJ

3º Examinador

Dr.^a Daniela Campelo Batalha Cox Moore
Pesquisadora Visitante do IFF/FIOCRUZ

Dedico essa Tese de Doutorado ao Senhor Jesus, pois sem a Sua presença em minha vida, jamais conseguiria chegar até aqui. Muitas dificuldades se fizeram presentes, mas nenhuma foi suficiente para impedir minha caminhada, porque no Senhor Jesus encontrei graça, misericórdia, fidelidade e, principalmente, o Seu infinito amor. Expresso essa dedicatória ao Senhor Jesus, entoando os versículos 1, 2, 4, 8 e 12 do Salmo 116:

א אהבתי כי-ישמע יהוה-- את-קולי תחנוני
ב כי-הטה אזנו לי ובימי אקרא
ד ובשם-יהוה אקרא אנה יהוה מלטה נפשי
מדחי ה כי חלצת נפשי ממות את-עיני מן-דמעה את-רגלי
יב מה-אשיב ליהוה-- כל-תגמולהי עלי

(Texto original em Hebraico na versão Aleppo Codex)

"[...] ¹Amo ao SENHOR, porque ele ouviu a minha voz e a minha súplica. ²Porque inclinou para mim os seus ouvidos; portanto, invocá-lo-ei enquanto viver. [...] ⁴Então, invoquei o nome do SENHOR, dizendo: Ó SENHOR, livra a minha alma. [...] ⁸Porque tu, SENHOR, livraste a minha alma da morte, os meus olhos das lágrimas e os meus pés da queda. [...] ¹²Que darei eu ao SENHOR por todos os benefícios que me tem feito? [...]"

(Tradução em Português na versão João Ferreira de Almeida – Revista e Corrigida)

AGRADECIMENTOS

A Deus,

Em primeiro lugar reverencio minha gratidão ao SENHOR, por ter me concedido essa vitória. Tudo o que tenho, o que faço e o que sou eu devo somente ao SENHOR. Meus esforços pessoais nunca teriam sido suficientes se o SENHOR não houvesse me sustentado em toda essa trajetória. A conclusão com êxito desse trabalho diante de tantas adversidades é algo que somente o SENHOR poderia me conceder, pois confio em Sua Palavra, e ela nos revela que toda vitória provém do SENHOR (Provérbios 21.31).

O meu agradecimento a ti SENHOR se reflete justamente no que originalmente representa o Seu nome. O tetragrama hebraico (יהוה) das sagradas escrituras que designa o nome do SENHOR é YHWH, do qual deriva uma de suas formas (YaHVeH), em português traduzido por Javé, que significa, "EU SOU", conforme descrito em Êxodo 3.13-14:

"[...] ¹³Então, disse Moisés a Deus: Eis que quando vier aos filhos de Israel e lhes disser: O Deus de vossos pais me enviou a vós; e eles me disserem: Qual é o seu nome? Que lhes direi? ¹⁴E disse Deus a Moisés: EU SOU O QUE SOU. Disse mais: Assim dirás aos filhos de Israel: EU SOU me enviou a vós. [...]"

Exatamente da mesma forma como ao povo de Israel, há muito em minha vida que o SENHOR tem se revelado a mim como o "EU SOU". Parece estranha, à primeira vista, a incompletude do nome ao qual Deus se revelou ao povo de Israel através de Moisés. No entanto, o que percebo é que na verdade Deus, em Sua infinita sabedoria, propositalmente assim se definiu para que a cada dia Ele pudesse se revelar de uma forma diferente na vida do Seu povo. Em minha experiência de vida o SENHOR também tem se revelado de formas diferentes em momentos especiais, ao se manifestar como o "EU SOU" a tua provisão; "EU SOU" a tua herança; "EU SOU" o teu libertador; "EU SOU" o teu escudo, torre forte e socorro bem presente no dia da angústia.

Eu louvo e engrandeço ao Teu nome Pai, pois “[...] Tua é, SENHOR, a magnificência, e o poder, e a honra, e a vitória, e a majestade; porque teu é tudo quanto há nos céus e na terra; teu é, SENHOR, o reino, e tu te exaltaste sobre todos como chefe. [...]” (1 Crônicas 29.11).

SENHOR, assim como revelaste o Teu infinito amor aos Teus filhos no passado, como a Abraão, a Isaque, a Israel e a Moisés, da mesma forma hoje tens revelado o mesmo amor através do Teu filho Jesus! Graças te dou SENHOR por esse imenso amor que a cada dia tem cuidado de nós.

Aos meus pais,

Parte do que sou e aonde cheguei muito devo aos meus pais, Antonio José e Maria Piedade. Vocês sempre me ensinaram o caminho correto, da verdade, do respeito e acima de tudo do amor, quer seja por palavras, quer seja pelo próprio exemplo de vida. A vocês meus pais, eu agradeço por tudo o que fizeram e ainda fazem por mim. Saiba que vocês continuam sendo o meu exemplo como pessoas, como pais, como amigos e como casal.

Não posso deixar de agradecer também àqueles que, na ausência dos meus pais devido à distância de onde residem, sempre se fizeram presentes e me acolheram como seu novo “filho”: Maria das Graças, Maria de Lourdes e Marco Antonio. A vocês que me receberam com amor, me acolheram, oraram, incentivaram e me deram todo o suporte necessário, saiba que vocês também foram muito importantes nessa etapa da minha vida. Sou eternamente grato e os tenho em elevada estima e consideração. Não tenho qualquer dúvida de que ao fim da jornada dos meus pais aqui na Terra eu os terei ao meu lado.

A vocês meus pais eu expresso com honras meu agradecimento não somente com palavras, mas dedicando minha atenção como filho, pois a Palavra do SENHOR nos ensina exatamente que “[...] ¹²Honra a teu pai e a tua mãe, para que se prolonguem os teus dias na terra que o SENHOR teu Deus te dá. [...]” (Êxodo 20.12).

À minha amada,

Antes que fôssemos formados no ventre de nossas mães o SENHOR já nos conhecia pelo nome e já havia nos separado um para o outro. É maravilhoso saber que todo esse tempo fomos preparados pelo SENHOR para um momento especial: quando nossas vidas se encontraram! Agradeço a Deus por ter te colocado em minha vida, pois tudo o que há de melhor em você é proveniente de Deus para completar o que não existe em mim. Ter você ao meu lado é como a canção que diz: “[...] No teu olhar, encontrei o brilho do meu olhar. No teu falar, encontrei a paz do meu ser. No teu agir, eu pude descobrir; que Deus fez você pra mim [...]”

Agradeço-te por me compreender nessa difícil trajetória, pois não foram poucos os momentos que tivemos de abrir mão de estarmos juntos. Minha amada Ravini, mais do que obrigado, o melhor que posso dizer é que verdadeiramente eu te amo! Não apenas com a fração romântica do amor, mas principalmente, com a essência maior desse sentimento, o amor Ágape, o mesmo que o SENHOR tem por nós, assim como descrito pelo apóstolo Paulo na sua primeira carta aos Coríntios:

“[...] ⁴O amor é sofredor, é benigno; o amor não é invejoso; o amor não trata com leviandade, não se ensoberbece. ⁵Não se porta com indecência, não busca os seus interesses, não se irrita, não suspeita mal; ⁶Não folga com a injustiça, mas folga com a verdade; ⁷Tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta. O amor nunca falha; [...]” (1 Coríntios 13:4-8a)

Amada Ravini, tu és um presente muito especial que Deus a mim concedeu. Sei que hoje não estou sozinho, pois caminharás comigo e cuidarás de mim assim como eu de ti. Amo-te!

À minha família,

Ninguém vive sozinho ou consegue chegar a lugar algum sozinho. Nos momentos mais difíceis precisamos contar com a ajuda de pessoas, e dentre as mais diversas, a família tem sido o lugar onde primeiro buscamos apoio e refúgio. Deus criou a família e a tem estabelecido como a célula *mater* da nossa sociedade. Na minha família tenho encontrado o

apoio necessário, especialmente nos momentos mais difíceis e por isso dedico esse agradecimento especial.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a minha querida e amada avó Josefa Flora, aqui representando também meus demais avós José Vieira (*in memoriam*), Aníbal Francisco (*in memoriam*) e Maria Emília (*in memoriam*): verdadeiramente a Palavra do SENHOR nos ensina que “[...] Com os idosos está a sabedoria, e na abundância de dias, o entendimento. [...]” (Jó 12.12), particularmente quando consideramos que “[...] Coroa de honra são as cãs, quando achando-se elas no caminho da justiça. [...]” (Provérbios 16.31). Vocês foram, e ainda continuam sendo para mim, fontes de bons exemplos de vida: amor pela família, carinho, respeito, dignidade, honradez, trabalho árduo e compromisso com a palavra dada. À minha querida avó Josefa Flora agradeço especialmente porque muito tem contribuído para a minha caminhada, principalmente pelas suas orações: saiba que os seus joelhos dobrados ao SENHOR Jesus não têm sido em vão. Te amo querida vovó, pois nem mesmo a distância física pode diminuir esse sentimento. Continue crendo no SENHOR Jesus “[...] Porque não me envergonho do evangelho de Cristo, pois é o poder de Deus para salvação de todo aquele que crê; [...]” (Romanos 1.16a,b) e também porque “[...] com o coração se crê para a justiça, e com a boca se faz confissão para a salvação. [...]” (Romanos 10.10).

Apesar de ter nascido num núcleo familiar pequeno (eu e meus pais) não tive a oportunidade de ter irmãos, minha mãe já havia perdido um filho durante o parto e depois do meu nascimento, ela não pôde ter mais filhos. Apesar da família pequena tive uma infância feliz, mas quando criança eu sempre pedi a minha mãe que “comprasse um irmão para mim no supermercado!”. É maravilhoso saber que mesmo pedidos simples e aparentemente inexpressivos, como os de uma criança, são ouvidos por Deus e Ele nunca se esquece. O SENHOR mesmo nos afirma que “[...] Pode uma mulher esquecer-se de seu filho de peito, de maneira que não se compadeça do filho do seu ventre? Mas ainda que esta se esquecesse, eu, todavia, não me esquecerei de ti. [...]” (Isaías 49.15).

Na minha trajetória de vida, Deus me deu a conhecer poucos sinceros amigos, mas que se tornaram mais chegados do que irmãos. Dentre estes, gostaria de agradecer primeiramente ao irmão que não tive pelo ventre materno, mas que o SENHOR providenciou: Eduardo Lucas. Incansável incentivador, sempre me apoiou nos momentos de vida em que mais precisei, inclusive no mérito compartilhado do principal produto dessa Tese. A você meu irmão, agradeço ao SENHOR por tê-lo colocado em minha vida e deixo a lembrança de que, segundo Bertold Brecht, você está na categoria dos “imprescindíveis”:

“[...] Há homens que lutam um dia, e são bons; Há outros que lutam um ano, e são melhores; Há aqueles que lutam muitos anos, e são muito bons; Porém há os que lutam por toda a vida. Estes são os imprescindíveis [...]” (Bertold Brecht)

O SENHOR Jesus tem alcançado e multiplicado a minha família, e por isso não posso deixar de agradecer e mencionar o nome de pessoas que também são parte integrante dessa trajetória, quer sejam os que já me acompanham há mais tempo, como minha irmã Simone Lucas, quer seja minhas irmãs mais “novas”, Bruna Liane e Raiani Fernandes. Agradeço ao SENHOR por ter cumprido Sua Palavra em minha vida da qual “[...] Deus faz que o solitário viva em família; [...]” (Salmo 68.6a) ao colocarem vocês como parte dela. Jamais imaginei que se o ventre materno não pôde me gerar irmãos, o SENHOR encheria meu coração de alegria ao ter escolhido vocês como parte da minha família! À vocês minhas irmãs deixo o trecho de uma música que enfatiza que se não temos o mesmo sangue correndo nas veias, mais vale o amor:

“[...] Como pode ser; Somos tão diferentes; Mas quando nos encontramos; Ou mesmo de longe oramos; Irmãos. Sua alegria é minha alegria; Suas lágrimas choro também; Não importa o que venha na vida; Irmãos. Somos Irmãos. Irmãos são feitos assim; Tão diferentes; Mas o amor que corre nas veias; É maior do que tudo. Irmãos são feitos assim; Sorrindo e chorando; Mas o amor que corre nas veias; É maior do que tudo. [...]”
(Trecho da música “Irmãos” do CD – As fontes do amor – de Ana Paula Valadão)

Aos meus tios e primas que sempre torceram por mim, mesmo que alguns deles à milhares de quilômetros de distância, presto meu sincero agradecimento por suas orações e palavras de ânimo e conforto. Não posso mencionar todos, pois essa parcela da família é enorme e seria impraticável falar sobre cada um de vocês. Entretanto, gostaria de fazer menção a algumas pessoas que podem representar a todos.

Primeiramente, gostaria de mencionar o nome de três pessoas que, apesar do grau de parentesco, sempre me serviram de exemplo na minha vida profissional, meu tio Aloízio Vieira, minha madrinha Neilde Dantas e minha tia Carminha. Respectivamente médico e enfermeiras, na vida profissional vocês foram meus exemplos de dedicação, ética e sucesso, pois tudo o que fazem em suas profissões, o fazem com amor acima de tudo. Na vida familiar, devo meu profundo agradecimento por tudo o que fizeram por mim e pelos meus pais, principalmente nos momentos mais difíceis, pois é nessas horas que encontramos verdadeiros amigos em meio aos parentes. A vocês, deixo meu preito de gratidão, orando ao SENHOR que Ele em Sua infinita sabedoria e poder possa retribuir a vocês o que eu com minhas limitações humanas não tenho condições de fazê-lo!

Também gostaria de agradecer a minha prima Suzana Vieira e seu esposo Luis: vocês nunca mediram esforços pelos meus pais quando esses mais precisaram e ao interceder por eles vocês também estavam fazendo por mim indiretamente. Obrigado por tudo, que o SENHOR continue os abençoando rica e abundantemente.

Por último, mas não em grau de importância, quero agradecer também ao meu tio Paulo César, pois tenho profundo respeito e carinho por uma pessoa em que aprendo com sua principal qualidade: o senhor é um homem de bom coração! Obrigado pela torcida e pela preocupação, pois mesmo na correria do cotidiano, sempre procurou saber como eu estava. Que o soberano e eterno Deus possa lhe dar de volta ricas bênçãos por tudo àquilo que tens semeado de bom.

Aos meus irmãos em Cristo,

Aos meus amados irmãos em Cristo Jesus, meu agradecimento pelas orações, pois sou carente e necessitado delas. Não nomearei a todos, pois tenho certeza que não foram poucos os que dobraram seus joelhos nessa longa jornada de quatro anos e intercederam por mim em súplicas e orações. Saibam os meus amados que as vossas orações não foram em vão, pois “[...] A oração feita por um justo pode muito em seus efeitos. [...]” (Tiago 5.16c).

Como se torna impraticável e não posso citar o nome de todos, deixo minha gratidão especial representada às lideranças eclesiais das quais tenho profundo respeito e carinho, a saber: Pr. Gabriel e sua esposa Pra. Juraciara; Pr. Reinaldo e sua esposa Missionária Vilma; Pr. Adilson e sua esposa irmã Juicéia; Pr. Daniel e sua esposa irmã Ana Cristina; Pr. Onéas e sua esposa irmã Carmem. A vocês homens e mulheres de Deus que tem sido exemplo e referência na caminhada, que o SENHOR os fortaleça a cada dia em seus ministérios, vos abençoe, guarde e proteja de todo o mal!

Aos meus mestres,

Não poderia deixar de agradecer de uma forma muito especial àqueles que se fizeram não somente professores ou mestres, mas acima de tudo pessoas honradas que cumprem sua palavra e vão muito além dos deveres e obrigações pedagógicas e acadêmicas.

Primeiramente à minha orientadora, Dra. Maria Ignez agradeço porque acima de tudo acreditou no meu potencial e se desdobrou junto comigo nessa trajetória de formação acadêmica. É muito difícil encontrar orientadores que se façam presentes, assumam riscos e responsabilidades sem deixar de prezar pela formação acadêmica e que acima de tudo façam muito mais do que o necessário. Com você Ignez, aprendi além do conhecimento acadêmico e científico exemplos de ética, caráter, responsabilidade profissional e determinação. Que o SENHOR Deus possa

continuar te abençoando e lhe dando forças para ajudares a cada dia tantos outros que necessitam de apoio.

Ao Dr. Pedro Paulo, faço menção especial de agradecimento por ter assumido compromisso de me auxiliar na fase final dessa Tese e, principalmente, pela dedicação, responsabilidade, carinho e caráter a mim dedicados numa fase tão peculiar. Nos momentos difíceis conhecemos aqueles que verdadeiramente estão dispostos a nos ajudar e o senhor foi um deles. Apesar de não termos trabalhados juntos na maior parte do tempo de formação, o pouco que nos conhecemos só posso dizer que muito lhe admiro também como professor, profissional e cientista. Oro ao Deus supremo que possa lhe conceder bênçãos especiais, pois és um ser humano especial!

Não poderia de deixar de agradecer ainda àquela que foi desde a graduação uma incentivadora e mentora da qual aprendi e ainda continuo a ter como exemplo profissional, Dra. Antonieta Tyrrell. Parte dessa vitória também é sua, pois não esqueço que há tantos anos atrás a senhora também confiou no meu potencial e me deu a oportunidade necessária para alcançar os primeiros degraus da vida acadêmica. Muito obrigado!

Também quero registrar meu agradecimento sincero à Dra. Daniella Moore, não somente pela participação na banca examinadora, mas pelas ideias e apoio fornecidos. Suas sugestões e contribuições foram de grande valor para a finalização desse trabalho. Muito obrigado!

A Dra. Elisa Rodrigues que também participou da minha banca examinadora, mas que há muito já me acompanha, desde a graduação sempre me incentivando e acreditando no meu potencial. Espero que os resultados dessa Tese possam permitir que façamos parcerias interinstitucionais porque reconheço o teu potencial, pois és uma referência nessa área temática.

A vocês, exemplos de mestres e pessoas, vos deixo o pensamento de um autor que bem sintetiza meu sentimento de gratidão para com todos: “[...] Uns são professores; alguns são mestres; e poucos são

homens. Aos primeiros escuta-se, aos segundos segue-se e aos últimos respeita-se. [...]” (Alcino Manoel).

Aos meus colegas de trabalho e alunos,

Para a construção e finalização de um trabalho como esse não se pode deixar de contar com o apoio de nossos colegas de trabalho.

Por isso, deixo inicialmente meu agradecimento à Chefia de Enfermagem e Vice Direção de Ensino, ambos do IFF, nas pessoas das duas gestões pela qual passei durante esse período de doutoramento, a saber, respectivamente, Enfa. Elza Pedroso e Enfa. Celeste Adão; e Dra. Suzana Wüillaume e Dr. Fábio Russomano. O apoio de vocês no transcurso do doutorado e principalmente na fase final durante o adocimento de meu pai foi muito importante para a conclusão do mesmo. Muito obrigado por tudo!

Também gostaria de agradecer de forma muito carinhosa e especial a todos da equipe da Secretaria Acadêmica (SECADEM), que durante todo o meu tempo no Departamento de Ensino sempre estiveram à disposição para me ajudar em tudo o que precisei e sempre me apoiaram, mesmo nos momentos mais críticos e decisivos: Maria Alice, Paulo, Tatiana, Euzeni, Cecília, Fernanda, Aline, Gláucia, Mariana, Irene, Monique e Rose. Que o SENHOR Deus possa retribuir a vocês abundantemente por tudo o que fizeram por mim. Saiba que tem sido muito bom trabalhar com todos vocês e que muito me orgulho de tê-los como colegas de trabalho nessa pequena “família” que é o Departamento de Ensino. Muito obrigado por tudo!

Quero agradecer ainda aos membros da equipe de pesquisa do Laboratório de Fisiopatologia Humana por todo o carinho e respeito pela qual fui recebido nesse lugar. A vocês desejo todo o sucesso em suas trajetórias acadêmicas e de pesquisa.

Agradeço ainda ao corpo diretivo do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil (DEMI) da Faculdade de Enfermagem (FEnf) da UERJ, nas pessoas dos docentes que chefiaram esse departamento durante o meu

doutorado, a saber os professores Lúcia Helena, Patrícia Lima, e Tânia Almeida. O apoio de vocês foi fundamental junto às deliberações do departamento e encaminhamentos para minha liberação de capacitação acadêmica.

Não poderia deixar de mencionar preito de gratidão especial ao corpo docente da Área de Saúde da Criança do DEMI – FEnf – UERJ, nas pessoas dos seguintes professores: Adriana Reis, Antônia Lúcia, Bárbara Bertolossi, Benedita Deusdará, Carlos Sérgio, Fátima Hasek, Janice Machado, Mara Amantéa, Patrícia Lima, Sandra Araújo e Sylvia Cibreiros. Aos colegas docentes meu muito obrigado, pois o apoio de vocês durante o internato bem como nas deliberações e encaminhamentos de substituição em campo foram fundamentais para finalização e conclusão exitosa desse trabalho. Tenho orgulho de ser docente dessa área, desse Departamento, dessa Faculdade e dessa Universidade.

De outra forma não posso deixar de mencionar meu agradecimento também ao corpo docente da Área de Saúde da Mulher DEMI – FEnf – UERJ, nas pessoas dos professores: Adriana Lenho, Antônio Cupello, Jane Márcia, Lúcia Helena, Luciane Marques, Luiza Mara, Maysa Ludovice, Octávio Muniz, Rosângela Santos, Tânia Almeida e Tânia Abdalla. Mesmo em subáreas diferentes consigo compreender que somos acima de tudo um único departamento. Obrigado pelo apoio nas deliberações e encaminhamentos, principalmente quando mais precisei.

Por último, mas não em ordem de importância, gostaria de agradecer aos meus alunos de graduação, pós-graduação *Lato sensu* e Residência de Enfermagem. A vocês que muitas vezes foram compreensivos diante das minhas dificuldades para conseguir dar conta de todas as atribuições a mim designadas, meu muito obrigado. Eu não seria um bom professor se não tivesse alunos que me estimulassem todos os dias a fazer um bom trabalho.

A todos os colegas de trabalho e alunos vos deixo um texto, de autor desconhecido, mas que trata exatamente do tema de que por mais árduo que seja a caminhada em direção a um objetivo, nós nunca

devemos desistir, pois podemos estar mais perto do que pensamos de nossa vitória:

Você não deve desistir...

"[...] Quando tudo dá errado, o que acontece às vezes; quando a estrada que você está trilhando parece longa; quando os fundos são escassos e as contas são altas e você quer sorrir, porém precisa suspirar; quando a preocupação o pressiona um pouco, descanse! Se precisar, nunca desista. A vida é estranha, com suas idas e vindas, isso todos nós acabamos aprendendo; muitas vezes fracassamos quando se poderia ter ganho, se tivesse havido persistência; continue sua tarefa, embora o ritmo pareça lento – você pode ter sucesso com um pouco mais de fôlego. O sucesso é o fracasso virado do avesso – o toque prateado das nuvens da dúvida – E você nunca pode afirmar o quanto está perto, pode-se estar próximo quando tudo parece distante; então continue na luta, mesmo quando for duramente atingido – é quando tudo parece pior que você não deve desistir [...]" (Autor Desconhecido)

Agradecimento institucional,

Registro aqui o agradecimento institucional à Sub-reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) pela minha liberação junto ao Programa de Capacitação Docente (PROCAD) que muito me auxiliou na conclusão dessa Tese de Doutorado.

Também gostaria de registrar meu agradecimento institucional à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), pelo apoio recebido quando da minha solicitação de extensão do prazo para defesa decorrente dos problemas de saúde do meu pai.

יב ויקח שמואל אבן אחת וישם בין המצפה ובין השן ויקרא
את שמה אבן העזר ויאמר עד הנה עזרנו יהוה

1 שמואל 07.12

(Texto original em Hebraico na versão Aleppo Codex)

“[...] Então, tomou Samuel uma pedra, e a pôs entre Mispa e Sem, e chamou o seu nome Ebenézer, e disse: Até aqui nos ajudou o SENHOR [...]”

1 Samuel 7.12

(Tradução em Português na versão João Ferreira de Almeida – Revista e Corrigida)

RESUMO

Pacientes com imunodeficiência primária (IDP) são tratados por toda a vida com imunoglobulina intravenosa (IGIV), um hemoderivado caro, limitado e cuja demanda é crescente. A infusão de IGIV comporta grande número de aspectos técnicos especializados indispensáveis para evitar complicações. No Brasil, o Sistema Único de Saúde viabiliza acesso a este tratamento de alto custo, porém inexitem diretrizes governamentais que orientem esse procedimento. Essa Tese de Doutorado teve como objetivos analisar a legislação que regulamenta uso de IGIV em crianças com IDP e repertoriar as melhores evidências disponíveis na literatura para infusão de IGIV nesses pacientes. Inicialmente foi realizada busca sistemática nas bases da legislação brasileira, cuja análise revelou que a mesma é apoiada por estudos de bom grau de recomendação e nível de evidência. Contudo, aspectos legais importantes para infusão de IGIV não são bem esclarecidos (atribuições, responsabilidades e critérios de avaliação infusional, normas de infusão, monitorização de eventos adversos) e seu enfoque não minimiza riscos nem desperdício de IGIV. Para o segundo objetivo foi realizada revisão sistemática que recuperou grande quantidade de referências relacionadas ao tema em geral, porém, poucas relativas às práticas e diretrizes de infusão, especificamente para a Enfermagem. Os aspectos mais relevantes encontrados nos artigos estavam centrados na avaliação do paciente, com foco no reconhecimento, manejo e prevenção de reações adversas. A síntese qualitativa permitiu elaboração, pela primeira vez em língua portuguesa e dirigida ao profissional de Enfermagem, de diretrizes que cobrem os aspectos mais essenciais do procedimento de infusão de IGIV em pacientes com IDP.

Palavras-chave: Síndromes de Imunodeficiência. Imunoglobulinas Intravenosas. Planejamento em Saúde. Gestão em Saúde. Prática Clínica Baseada em Evidências. Avaliação em Enfermagem. Enfermagem Baseada em Evidências. Enfermagem Pediátrica.

ABSTRACT

Primary immune deficiency (PID) patients are treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) infusion for their entire lives, an expensive blood derivative, limited, and with an increasing demand. Furthermore, IVIG infusion encompasses a number of highly specialized technical aspects, which must be attended to in order to avoid long-term complications. In Brazil, the public health system (countrywide state-sponsored health system) allows any patient access to this high-cost treatment, although, doesn't exist any government-sponsored and -approved documents to guide this procedure. The objectives of this Thesis were to analyze the legislation regulating treatment of PID children with IVIG and to find the best evidence available on the literature to IVIG infusion in their patients. To the first review was conducted a search in Brazilian legislation databases which analysis revealed that this legislation are based on studies with good degree of recommendation and level of evidence. However, important legal aspects of IVIG infusion were neglected (roles, responsibilities and criteria of pre-infusion; infusion procedures; adverse effects monitoring) and current focus of the legislation don't minimizes risk and wasteful use of IVIG. The second review recovered a large number of references in this broad field, but only a few of those dealt with guidelines for infusion, especially targeting nurses. These references deal in great detail with relevant aspects for nursing practice as evaluation of patients with focus on recognition, management and prevention of adverse events. The consolidation of this information allows us to present to the Brazilian nursing professionals, for the first time, an ensemble of guidelines and recommendations concerning the essential aspects of this complex procedure.

Keywords: Immunologic Deficiency Syndromes. Immunoglobulins, Intravenous. Health Planning. Health Management. Evidence-Based Practice. Nursing Assessment. Evidence-Based Nursing. Pediatric Nursing.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Dispositivos legais selecionados na revisão sistemática.....	96
Quadro 2 - Distribuição das referências analisadas por categoria temática.	104
Quadro 3 - Grau de recomendação e nível de evidência científica das referências contidas nas resoluções, consultas públicas e portarias que normatizam a administração de IGIV em pacientes com IDP.	106
Quadro 4 - Bases de dados utilizadas para busca de referências científicas.....	120
Quadro 5 - Palavras-chave selecionadas para a busca, distribuídas por base e categoria.....	121
Quadro 6 - Intervenções de enfermagem conforme o tipo de evento adverso.....	148

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Frequências relativas das IDP extraídas de dados dos maiores bancos de dados de registros mundiais (ESID, LAGID, Austrália, Nova Zelândia e Irã).	57
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos documentos.	95
Figura 3 - Cronologia dos dispositivos legais relacionados à infusão de IGIV.	98
Figura 4 - Diagrama de fluxo das buscas A e B, conforme consenso do PRISMA (2009).	123
Figura 5 - Estruturação geral para infusão de IGIV em pacientes com IDP.	155
Figura 6 - Fluxograma de assinatura do TCLE.....	156
Figura 7 - Fluxograma de avaliação do paciente durante infusão de IGIV.	157
Figura 8 - Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo A.	158
Figura 9 - Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo B.	159
Figura 10 - Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo C.....	160
Figura 11 - Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo D. ...	161
Figura 12 - Reclassificação de pacientes na vigência de eventos adversos durante infusão de IGIV.	162

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das referências em relação às patologias abordadas na COP-36/2004.	102
--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD = *Autosomal Dominant Inheritance*

ADA = *Adenosine Deaminase*

AID = *Activation-Induced cytidine Deaminase*

AIDS = *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AIRE = *Autoimmune Regulator*

ALPS = *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*

AMB = Associação Médica Brasileira

ANS = Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APECED = *Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy*

AR = *Autosomal Recessive Inheritance*

ARA = *Autosomal Recessive Agamaglobulinemia*

ASBAI = Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

ASC = *Apoptosis-associated Speck-like protein with a Caspase recruitment domain*

BCG = Bacilo de Calmet-Guérin

BCR = *B Cell Receptor*

BLNK = *B cell linker protein*

BRAGID = *Brazilian Group for Immunodeficiency*

BTK = *Bruton's Tyrosine Kinase*

BVS = Biblioteca Virtual em Saúde

CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior

CARD = *Caspase Recruitment Domain*

CEAF = Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CFM = Conselho Federal de Medicina

CGD = Doença Granulomatosa Crônica

CINCA = *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome*

CNH = Conselho Nacional de Hemoterapia

COP = Consulta Pública

CRIANES = Crianças com Necessidades Especiais de Saúde

CSR = *Class Switch Recombination*

CVID = *Common Variable Immunodeficiency*

DeCS = Descritor em Ciências da Saúde

DHR = *Dihydrorhodamine-123*

DIRA = *Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist*

DN = *Double-Negative*

DNA = *Deoxyribonucleic Acid*

EA = Eventos Adversos

EBE = Enfermagem Baseada em Evidências

EC = Ensaio Clínico

EDA-ID = *Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency*

EMEA = *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*

ESID = *European Society for Immunodeficiencies*

EUA = Estados Unidos da América

FDA = *Food and Drug Administration*

FHL = *Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*

FIOCRUZ = Fundação Oswaldo Cruz

GRADE = *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HEMOBRÁS = Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia

HIV = *Human Immunodeficiency Virus*

HLA = *Human Leukocyte Antigen*

HPV = *Human Papilloma Virus*

HSE = *Herpes Simplex Encephalitis*

IC = Intervalo de Confiança

ICOS = *Inducible Costimulator*

ICV = *Imunodeficiência Comum Variável*

IDCG = Imunodeficiências Combinadas Graves

IDF = *Immune Deficiency Foundation*

IDP = Imunodeficiências Primárias

IFF = Instituto Fernandes Figueira

IFN = Interferon

IG = Imunoglobulina

IgA = Imunoglobulina A

IgE = Imunoglobulina E

IgG = Imunoglobulina G

IGGSD = *IgG SubClass Deficiency*

IGH = Imunoglobulina Humana

IGIM = Imunoglobulina Intramuscular

IGIV = Imunoglobulina Intravenosa

IgM = Imunoglobulina M

IGSC = Imunoglobulina Subcutânea

IL = Interleucinas

IM = Intramuscular

IPEX = *Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked*

IRAK = *Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*

ITP = *Idiopathic Thrombocytopenia Purpura*

IUIS = *International Union of Immunological Societies*

IV = Intravenosa

LAD = *Leukocyte Adhesion Deficiency*

LILACS = Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

MAC = *Membrane attack complex*

MASP-2 = *MBP associated serine protease 2*

MBE = Medicina Baseada em Evidencias

MBP = *Mannose Binding Protein*

MCP = *Membrane Cofactor Protein*

MeSH = *Medical Subject Headings*

MS = Ministério da Saúde

NCBI = *National Center for Biotechnology Information*

NEMO = modulador essencial NF kappa B

NHLBI = *National Heart, Lung and Blood Institute*

NK = *Natural Killer cells*

NOMID = *Neonatal onset multisystem inflammatory disease*

OMS = Organização Mundial de Saúde

PAPA = *Pyogenic sterile arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne*

PCDT = Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PIB = Produto Interno Bruto

PMN = *Polymorphonuclear cells*

PNP = *Purine Nucleoside Phosphorylase*

PRISMA = *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

PRT = Portaria

PTI = Púrpura Trombocitopênica Idiopática

PTT = *Partial Thromboplastin Time*

RDC = Resolução da Diretoria Colegiada

REDIP = *Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias*

RES = Resolução

SAD = *Specific Antibody Deficiency*

SAS = Secretaria de Atenção à Saúde

SC = Subcutânea

SCID = *Severe Combined Immunodeficiency*

SCTIE = Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

SICON = Portal de legislação do Senado Federal

SLE = *Systemic lupus Erythematosus*

SNC = Sistema Nervoso Central

STAT1 = Signal Transducer and Activator of Transcription 1

SUS = Sistema Único de Saúde

TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

THI = *Transient hypergammaglobulinemia of Infancy*

TIR = *Toll and Interleukin 1 Receptor*

TLR = *Toll-Like receptor*

TRALI = *Transfusion Related Acute Lung Injury*

TRAPS = *TNF receptor-associated periodic syndrome*

UNG = *Uracil-DNA Glycosylase*

US = *United States*

WAS = *Wiskott-Aldrich Syndrome*

WHIM = *Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis*

XL = *X-linked inheritance*

XLA = *X-linked agammaglobulinemia*

XLP = *X-Linked Lymphoproliferative*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	32
1.1 Considerações Iniciais	32
1.2 Apresentação do problema	35
1.2.1 IGH: um recurso caro e escasso	35
1.2.2 Indicações para utilização da IGH: o problema do uso <i>off-label</i>	36
1.2.3 Desigualdade de acesso à IGH e suas possíveis origens.....	38
1.2.4 Do diagnóstico ao tratamento: a <i>via crucis</i> da infusão de IGH	42
1.2.5 Planejamento e gestão em saúde: pontos críticos para qualidade da assistência	45
1.3 Objeto.....	47
1.4 Objetivos	47
1.5 Justificativa do Estudo	48
1.6 Relevância do Estudo	49
1.7 Estrutura e organização da Tese	50
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	51
2.1 Imunodeficiências Primárias: <i>an overview</i>	51
2.1.1 Conceito	51
2.1.2 Histórico	53
2.1.3 Epidemiologia.....	54
2.1.4 Fisiopatologia	55
2.1.5 Classificação	58

2.1.6	Manifestações clínicas	61
2.1.7.	Diagnóstico.....	65
2.1.8	Tratamento.....	69
2.2	Composição e características principais da IGIV.....	73
2.2.1	Histórico	73
2.2.2	Propriedades gerais	77
2.2.3	Composição, processamento e tolerabilidade.....	78
2.2.4	Eventos adversos	81
2.2.5	Imunodeficiências Primárias indicadas para receber IGIV....	82
3	MATERIAL E MÉTODOS	87
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	88
4.1	Força da evidencia utilizada para fundamentar a legislação brasileira sobre infusão de imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com imunodeficiência primária: revisão sistemática	88
4.1.1	Considerações iniciais sobre a legislação do tratamento de IDP no contexto do SUS	88
4.1.2	Metodologia aplicada à revisão da legislação de tratamento de IDP com IGIV	91
4.1.3	Resultados da revisão da legislação de tratamento de IDP com IGIV.....	93
4.1.4	Análise da legislação de tratamento de IDP com IGIV sob a ótica da força de evidência	100
4.1.5	Discussão da legislação de tratamento de IDP com IGIV sob a ótica do sistema de saúde brasileiro	110
4.1.6	Algumas reflexões sobre a legislação de tratamento de IDP com IGIV sob a ótica das evidências científicas e a realidade do SUS	115

4.2 Infusão de imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com imunodeficiência primária: revisão sistemática para elaboração de práticas para a Enfermagem	116
4.2.1 Considerações iniciais sobre o tratamento das IDP no contexto do SUS e as práticas de infusão de IGIV.....	116
4.2.2 Metodologia aplicada à revisão de práticas de infusão de IGIV	119
4.2.3 Resultados da revisão das práticas de infusão de IGIV	124
4.2.4 Discussão da revisão das práticas de infusão de IGIV sob a ótica das evidências científicas	150
4.2.5 Considerações finais acerca das práticas de infusão de IGIV à luz das evidências científicas no contexto do SUS	163
5 CONCLUSÃO.....	164
5.1 Reflexões finais: <i>an overview</i>	164
5.2 Considerações sobre as bases legais que orientam o tratamento dos pacientes de IDP com IGIV	166
5.3 Considerações sobre as bases científicas que orientam a infusão de IGIV nos pacientes de IDP	170
5.4 Delineando considerações finais	175
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	180
APÊNDICES.....	214
APÊNDICE A – Indicações para uso de IGIV em âmbito nacional conforme Consulta Pública 36 de 20/05/2004	215
APÊNDICE B – Descrição das bases de dados utilizadas na revisão sistemática	217

APÊNDICE C – Estratégia e expressão de busca por base de dados e resultado correspondente	219
APÊNDICE D – IGH e globulinas hiperimunes licenciadas no Brasil pela ANVISA (atualizado até 25/03/2012)	233
ANEXOS	235
ANEXO A – Correlação das IDP com manifestações clínicas típicas	236
ANEXO B – Classificação das Imunodeficiências Primárias - 2009 segundo a IUIS <i>Expert Committee on Primary Immunodeficiencies</i>.....	237
ANEXO C – Tabela de níveis de evidência e grau de recomendação do <i>GRADE</i>	272
ANEXO D – <i>Checklist</i> das diretrizes do consenso do PRISMA	274
ANEXO E – Diagrama de fluxo do PRISMA.....	277

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Iniciais

As imunodeficiências primárias (IDP) compreendem um conjunto de doenças associadas ao desenvolvimento e/ou maturação anormais das células do sistema imunitário dos seres humanos, seja nos elementos responsáveis pela resposta humoral ou pela resposta celular, com conseqüente aumento da susceptibilidade às infecções. As IDP são classificadas em três grupos principais: deficiências na função linfocitária, defeitos de fagócitos e deficiências do sistema Complemento (1-4).

As IDP parecem ser doenças mais frequentes do que se imagina, contudo os dados de incidência das IDP na população mundial são variados, pois os estudos publicados no mundo todo têm sido conduzidos com metodologias diferenciadas. Além disso, a própria dificuldade no diagnóstico e reconhecimento das IDP também interfere na estimativa de incidência (5).

Estudo de referência na área, realizado por Bonilla *et al* (2005), descreveu a incidência de IDP em 1:2000 nascidos-vivos (6). A incidência global estimada em estudo brasileiro realizado por Grumach *et al* (1997) (5) durante 15 anos demonstrou a proporção de 1:10.000 nascidos vivos, excluindo destes a deficiência de imunoglobulina A (IgA) assintomática. É uma incidência importante, se comparada a de outras doenças mais conhecidas, como a Fibrose cística (7) que é de 1:2500, o Hipotireoidismo congênito (8) que é de 1:5000 e a Fenilcetonúria (9) que é de 1:14000.

Os defeitos da função linfocitária respondem por cerca de 70% dos casos de IDP, dos quais 40% são causados por defeitos de anticorpos, 10% por defeitos na imunidade celular e 20% por deficiência combinada. Os defeitos de fagócitos respondem por 18% das IDP e as deficiências de complemento por 2% (1,2).

As IDP com predominância de defeitos de anticorpos incluem a deficiência de IgA, a imunodeficiência comum variável e a agamaglobulinemia ligada ao X (4,5,10).

O tratamento das IDP consiste basicamente em dois pilares: o controle das infecções agudas e o restabelecimento da função do sistema imunitário. O controle das infecções agudas é feito com regime terapêutico baseado em esquemas especiais de antibióticos e seu alcance é limitado, na medida em que não interfere diretamente na causa da imunodeficiência. O restabelecimento da função do sistema imunitário é feito, para as deficiências de anticorpos, basicamente mediante reposição de imunoglobulina humana (IGH) em alta concentração por via parenteral (11). A terapia de reposição com IGH corrige o problema e previne as infecções. Diversos estudos comprovaram a eficácia e a inocuidade desta abordagem, que se tornou o "padrão ouro" para estas situações clínicas (3,12,13).

Considerando que a reposição parenteral de IGH tem sido bem estabelecida em vários estudos (3,12,13) como a alternativa terapêutica mais adequada nos indivíduos acometidos por IDP, a infusão deste componente pode ser feita de três formas: intramuscular (IGIM), intravenosa (IGIV) e subcutânea (IGSC).

A administração de IGIM foi a primeira forma descrita quando da descoberta do uso de IGH (11,14). Entretanto, os efeitos adversos (dor local) e a baixa concentração plasmática obtida colocaram rapidamente esta via em desuso (14).

A administração de IGIV tornou-se disponível a partir da década de 60, e desde então tem sido utilizada mundialmente em larga escala (11,14). Atualmente a via intravenosa ainda é a mais utilizada na maioria dos serviços de saúde que utilizam IGH. Os efeitos adversos relatados, apesar de não serem graves em sua maioria, ocorrem com certa frequência, caso não seja realizada uma indicação precisa do tipo de IGH, bem como monitorização do paciente durante a infusão (15,16).

A administração de IGSC é mais recente do que a anterior, e está disponível desde a década de 80 (14). Este método de infusão tem mostrado ser mais seguro no que diz respeito aos efeitos colaterais, aliada à permanência de níveis elevados de imunoglobulina circulante por mais tempo do que observado após as infusões de IGIV, e com menor custo de administração. As limitações dessa via incluem necessidades mais frequentes de reposição de IGH e tempo de infusão muito prolongado, embora estudos recentes (17,18) tenham testado infusões em maior velocidade. Por outro lado, ainda não está bem estabelecido o fato de que altas taxas de infusão de IGIV são seguras quanto à inocuidade em relação aos eventos adversos (19). Sendo assim, a utilização de velocidades de infusão mais rápidas deve ser avaliada criteriosamente, caso a caso (20).

É importante considerar que estes conhecimentos e práticas de infusão são gerados a partir de realidades de países desenvolvidos e, portanto, diferentes da realidade brasileira, devendo ser adaptados às condições do nosso país. Sob esta ótica, a implantação no Brasil de sistemas de tratamento semelhantes aos implantados no Exterior carece ainda de adequação sistemática à realidade do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, a falta de adequação mencionada acaba por favorecer a ocorrência de maiores problemas, como a improvisação e as adequações sem prévia análise da estrutura e do processo.

Dessa forma, o presente estudo pretende abordar a problemática inerente ao processo de infusão de IGH às crianças com IDP. A inserção do pesquisador nessa temática se deu a partir de sua prática profissional durante o acompanhamento das infusões de IGH em instituto de referência para o tratamento de IDP no município do Rio de Janeiro. A vivência do pesquisador possibilitou observar, dentre outros aspectos, a fragilidade estrutural do processo terapêutico que se inicia após a confirmação do diagnóstico e culmina na infusão da IGH propriamente dita.

1.2 Apresentação do problema

Até o presente momento no Brasil, diferentes níveis de implantação de serviços para tratamento de crianças com IDP fazem com que as famílias dessas crianças enfrentem dificuldades, quer seja no acesso ao tratamento, recebimento e conservação da IGH, quer seja no processo de infusão da droga em unidades hospitalares.

É justamente nesse contexto que o presente estudo tem sua contribuição estabelecida, na medida em que oficialmente não há nada estruturado em termos de *guidelines* sobre as práticas de infusão de IGH a essas crianças portadoras de IDP.

Considerando-se que a terapia de reposição de IGH é majoritariamente realizada pelo Estado brasileiro, e, que o acesso aos serviços especializados para tratamento foi normatizado recentemente, é necessário compreender melhor a situação problema enfrentada pelas famílias no acesso a esse tratamento.

1.2.1 IGH: um recurso caro e escasso

As IGH têm sido utilizadas nos últimos anos para uma grande variedade de condições clínicas, com cifras que chegam a mais de 90 indicações diferentes (21). Conseqüentemente a isso, a indústria mundial de hemoderivados tem direcionado esforços para produção de IGH, principalmente pelo aumento do consumo observado nos últimos dez anos.

Dados publicados através de estudo realizado por Penny (2002) demonstram, por exemplo, que nos Estados Unidos o consumo de IGH no ano de 1996 foi de 6,14 Kg/100.000 habitantes (22). Em trabalho realizado por Hanna *et al* (2003) verificou-se que no Canadá, Alemanha e Austrália o consumo deste hemoderivado foi de 3,4Kg/100.000 habitantes, com uma perspectiva de aumento de aproximadamente 15% a cada ano (23).

Comparativamente com esses países, o Brasil é ainda um pequeno consumidor, uma vez que o consumo estimado (21) é de aproximadamente 0,3 a 0,6 Kg/100.000 habitantes por ano. Nosso país ainda não atingiu capacidade de processar quantidades de plasma humano nem mesmo ao equivalente pelos países com menor consumo na Europa Ocidental, como é o caso da Inglaterra, com 1,5 Kg/100.000 habitantes por ano (22).

Nesse sentido, até a finalização da construção e início das operações da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia – HEMOBRÁS (24), o Brasil ainda precisa importar IGH a preços muito elevados no mercado internacional.

Como a produção de IGH depende da doação de sangue para obtenção de plasma, o uso indiscriminado deste hemoderivado, associado ao alto consumo no mercado e a pouca quantidade relativa de doadores necessários, pode de certa forma explicar a recente crise pela falta de IGH no mercado mundial no ano de 2007.

1.2.2 Indicações para utilização da IGH: o problema do uso *off-label*

Considerando, portanto, que a IGH é um produto de alto custo cuja produção é limitada pela oferta de doadores de sangue, o estabelecimento de diretrizes oficiais parece ser um caminho viável para a otimização e racionalização no uso das IGH. Nessa perspectiva, vários países têm desenvolvido pesquisas no sentido de elaborar *guidelines* que orientem os critérios para indicação no uso das IGH.

No Brasil existem, *a priori*, duas diretrizes acerca da infusão de IGH, a saber: o I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias (25) publicado pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI); e, as diretrizes governamentais brasileiras (21) para uso de IGH. Em relação ao consenso de especialistas (25) patrocinado pela ASBAI, essa entidade publicou uma lista de doenças primárias do sistema imunológico em que a terapêutica

com IGIV é recomendada por ter demonstrado benefício cientificamente comprovado ou provável*. As diretrizes governamentais brasileiras (21) para uso de IGH foram colocadas em consulta pública e, à época, classificaram as indicações desse hemoderivado em formais, experimentais, aceitáveis e não fundamentadas.

As indicações formais[†] para uso são formuladas a partir de resultados obtidos em estudos rigorosos, normalmente pesquisas controladas, randomizadas e com amostragem suficiente para demonstrar a eficácia do uso da IGH. As indicações formais se caracterizam então pela utilização da IGH como tratamento de escolha ou pelo menos o tratamento alternativo quando a abordagem clássica se mostra ineficaz.

As indicações aceitáveis[‡], as IGH podem constituir o tratamento de escolha, na medida em que não existam outras terapias eficazes, ou mesmo constituir uma ferramenta terapêutica adjuvante em casos graves. As indicações aceitáveis são obtidas a partir de pesquisas controladas e randomizadas, com amostras pequenas e cujos resultados mostram efeitos positivos no uso da IGH. Também fazem parte do rol de pesquisas cujos resultados sejam inseridos nessa classificação, àquelas com desenho metodológico não-controlado ou não-randomizado ou mesmo pesquisas observacionais e com grande amostra, além de trabalhos abertos multicêntricos e que disponham de resultados concordantes entre si.

* Agamaglobulinemia Congênitas (XLA e autossômicas recessivas); a Imunodeficiência Comum Variável (CVID) e outras hipogamaglobulinemias primárias; Síndromes de Hiper-IgM ou Defeitos de "Switch" (mudança de classe de imunoglobulina); as Deficiências de Anticorpos com concentrações normais de Imunoglobulinas; Deficiência de IgA associada a Deficiência de Subclasse de IgG; a Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância; as Imunodeficiências Combinadas (SCID); a Síndrome de Hiper-IgE; a Síndrome de Wiskott-Aldrich; e a Ataxia-telangiectasia.

† As **indicações formais** segundo a Consulta Pública 36 de 20/05/2004 do Ministério da Saúde são: hipo ou agamaglobulinemia congênitas, imunodeficiência congênita severa e combinada (SCID), imunodeficiência variável comum, síndrome de *Wiskott Aldrich*, crianças com AIDS e com infecções recorrentes, prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro e de infecções em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea, Doença de *Kawasaki*, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de *Guillain-Barré*, trombocitopenia neonatal aloimune e necrólise epidérmica bolhosa (síndrome de *Lyell*).

‡ As **indicações aceitáveis** segundo a Consulta Pública 36 de 20/05/2004 do Ministério da Saúde são: polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas, *Myasthenia gravis*, dermato/polimiosites, doença do neurônio motor, esclerose múltipla, vasculites anca-positivas, retinopatia de *Birdshot*, aplasia de série vermelha associada ao parvovírus B19, púrpura pós-transfusional, doença inflamatória intestinal, síndrome da pessoa rígida, oftalmopatia da doença de *Basedow-Graves*, polineuropatia do *Diabetes Mellitus* e sepse.

As indicações experimentais[§] derivam de trabalhos de pequeno porte e relatos de casos que demonstrem efeito benéfico da IGH. Também se caracterizam como indicações experimentais as doenças graves em que não há outro tratamento disponível e que este hemoderivado pode trazer algum efeito benéfico.

As indicações não fundamentadas^{**} são aquelas em cujas situações clínicas as imunoglobulinas não têm nenhum efeito positivo, mediante relatos dos resultados obtidos a partir de estudos controlados.

Agências oficiais como a *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) e o *Food and Drug Administration* (FDA) americano postulam diretrizes (26,27) para indicação precisa no uso das IGH. Considerando o exposto, a regulamentação se por um lado traz como principal benefício uma clareza maior para a indicação da IGH nas mais diversas condições clínicas, por outro o impacto da aplicação dessas diretrizes parece não ter sido próximo do esperado. Isto porque mesmo considerando tais diretrizes o uso *off-label* ainda é um problema a ser equacionado, principalmente por causa dos *guidelines* emitidos por várias sociedades de especialistas indicando outros usos para a IGH.

1.2.3 Desigualdade de acesso à IGH e suas possíveis origens.

Resta claro, e talvez até certo ponto indiscutível, afirmar que existe uma estreita relação entre o modo de produção capitalista, o processo de globalização e suas consequências devastadoras sobre as populações mais pobres e excluídas, em particular na área de saúde.

O caso brasileiro parece bastante peculiar na medida em que o país por um lado exhibe um alto produto interno bruto (PIB) *per capita* e por

[§] As **indicações experimentais** segundo a Consulta Pública 36 de 20/05/2004 do Ministério da Saúde são: prevenção de abortos recorrentes, asma brônquica, inibidor adquirido de fator VIII, inibidor adquirido de fator de *Von Willebrand*, anemia hemolítica autoimune, neutropenia autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, rejeição de transplante renal e de órgãos sólidos, epilepsia pediátrica intratável, doença de Behçet, prevenção e/ou tratamento de infecções em recém-nascidos de alto risco, artrite reumatóide, dengue hemorrágica e hiperbilirrubinemia da doença hemolítica perinatal.

^{**} As **indicações não fundamentadas** segundo a Consulta Pública 36 de 20/05/2004 do Ministério da Saúde são: anemia aplásica e anemia de *Diamond-Blackfan*, síndrome da fadiga crônica, infecção por rotavírus e da enterocolite necrotizante em neonatos, autismo, *Diabetes mellitus*, cardite reumática e fibrose cística.

outro combina um alto grau de desigualdade na distribuição dessa renda (28,29). Essa desigualdade está diretamente vinculada à precarização dos vínculos de trabalho e ao enfraquecimento dos vínculos sócios familiares, que se situam na origem de um processo de dessocialização, cuja etapa última é a exclusão social (30).

Um caso particular desta situação genérica de exclusão é representado pelas famílias de crianças com IDP, pertencentes a extratos sociais economicamente menos favorecidos. Atualmente no Brasil, o diagnóstico dessas doenças tem se demonstrado difícil, tanto pela desigualdade no treinamento dos médicos pediatrias para o rastreamento de condições suspeitas, como pela falta de acesso dessa população à informação especializada.

Nessa literatura especializada, temos como exemplo os *Dez sinais de alerta das IDP* publicados pela Fundação *Jeffrey Modell* dos EUA que auxiliam na triagem inicial desses pacientes^{††}.

Além disso, o tratamento das IDP é muito caro, e, no caso da categoria de IDP mais frequente (deficiências de anticorpos) se fundamenta, dentre outras medidas terapêuticas, na infusão de IGH, que como discutido anteriormente, se constitui num hemoderivado escasso em termos de mercado mundial que, até o presente momento, não é produzido em larga escala no Brasil.

Considerada a problemática de acesso ao diagnóstico e tratamento das IDP e levando-se em conta o fato apresentado na pesquisa realizada por Neri & Soares (2002) de que o acesso ao diagnóstico e tratamento de morbidades que prescindem de tecnologias de apoio mais complexas e estão relacionadas a indivíduos com maior poder aquisitivo, fica visível nesse caso o impacto das injustiças sociais sobre o acesso à saúde (28).

^{††} A Fundação *Jeffrey Modell* (EUA) em 1996 elaborou 10 sinais de alerta que auxiliam o reconhecimento de provável IDP. Estes sinais foram adaptados pelo *Brazilian Group for Immunodeficiency* (BRAGID) à nossa realidade. A presença de mais de um sinal é indicativo de se investigar IDP. Os dez sinais são: **(1)** duas ou mais pneumonias no último ano; **(2)** oito ou mais novas otites no último ano; **(3)** estomatites de repetição ou monilíase por mais de 2 meses; **(4)** abscessos de repetição ou ectima; **(5)** um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia); **(6)** infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica; **(7)** asma grave, doença do colágeno ou doença auto-imune; **(8)** efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria; **(9)** fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a imunodeficiência e, **(10)** história familiar de imunodeficiência.

Em outras palavras, famílias de crianças com IDP pertencentes a classes sociais menos favorecidas têm muito mais dificuldade de acesso ao diagnóstico e tratamento do que famílias com maior poder aquisitivo, mesmo se levarmos em conta a premissa de que o SUS existe para permitir o acesso de toda a população aos cuidados de saúde necessários.

Para melhor entendimento da gênese dessa relação entre exclusão social e iniquidade, é importante tecer algumas considerações sobre o modelo capitalista e o processo de globalização.

O capitalismo pode ser conceituado como um processo simultâneo entre as categorias social, econômica, política e cultural de amplas proporções, de características complexas e avassaladoras, que influencia todas as formas de organização do trabalho e vida social com as quais entra em contato (31). Os indivíduos de uma sociedade capitalista estão intimamente ligados ao modo capitalista de produção, de vida, de consumo, de trabalho e, indiscutivelmente, também de cultura, em harmonia com a visão enunciada por Marx do capitalismo como processo civilizatório, influenciando mais ou menos radicalmente todas as outras formas de organização do trabalho e vida (31).

Todo o impacto causado pelo capitalismo e seu modo de produção internacional ultrapassa fronteiras geográficas, históricas, culturais e sociais. O capitalismo tem um contexto histórico que evoluiu pelo desenvolvimento da acumulação de capital originária do mercantilismo e do colonialismo (31) para o capitalismo imperialista e de estado-nação e deste último para a transição atual, já iniciada no século XX. Nesse sentido o capitalismo toma o rumo da globalização, no qual as ações do Estado se encontram reduzidas a um mínimo, e o Estado se mostra, conseqüentemente, enfraquecido (31).

Esse enfraquecimento em relação ao mercado financeiro mundial levou muitos países a uma situação de dependência frente a esse mercado, no qual se deposita confiança injustificável quanto à capacidade de implementação de políticas estatais, dentre elas as de saúde (29). Nessa perspectiva, o papel do Estado, em princípio provedor do bem-estar

social, é intensamente questionado pelo mercado financeiro quanto à sua suposta ineficiência, alto custo, e complicações burocráticas, às quais se contrapõem as alternativas supostamente mais eficientes oferecidas pelos próprios mercados, baseadas na comercialização sistemática dos serviços sociais (29).

A iniquidade social inerente a esse processo de globalização tem sido diretamente proporcional ao aumento do ritmo de crescimento de intercâmbio de capital (32). Isso pode ser demonstrado na evolução estatística publicada no *Human Development Report*, em artigo (33) sobre as repercussões do processo de globalização sobre a saúde pública. Neste trabalho, Harzheim & Alvarez-Dardet (2001) (33) demonstram que, se em 1960 a razão entre a renda dos 20% mais ricos em relação aos 20% mais pobres era de 30:1, em 1997 essa mesma diferença era de 74:1, e continuando em tendência ascendente. Paradoxalmente, o discurso neoliberal ainda permeia a ideia utilitarista da saúde para manutenção de uma "margem de segurança" na saúde dos indivíduos: esses não podem ser extremamente doentes, pois se não trabalham e conseqüentemente não têm condições de produzir ou acumular capital (33,34).

Pode-se ver sem dificuldade que a iniquidade do acesso à saúde está diretamente relacionada à concentração de renda, ou seja: os grupos privilegiados da sociedade (de maior escolaridade, com acesso a seguro-saúde, água, esgoto, luz, coleta de lixo) são os maiores consumidores de serviços de saúde (28), embora logicamente não sejam os mais expostos a riscos diversos à saúde. Este grupo apesar de possuir o maior acesso e consumo dos serviços de saúde é o que tem menos necessidades de cuidados médicos.

No caso das famílias de crianças com IDP, que necessitam de um tratamento caro e acompanhamento especializado nos serviços de saúde, esta iniquidade é evidente: o diagnóstico e o tratamento dependem de que a população tenha acesso tanto à informação como a serviços especializados de referência. As famílias de crianças com IDP que pertencem às classes mais pobres estão muito distantes da possibilidade

de acesso ao diagnóstico e tratamento, principalmente considerando que as seguradoras de saúde não disponibilizam a imunoglobulina venosa para os pacientes pediátricos portadores de IDP.

Nesse contexto, a situação atual do acesso ao diagnóstico e tratamento de crianças com IDP é de difícil solução. Por outro lado, o próprio processo de globalização disponibiliza ferramentas e oportunidades para o enfrentamento de desigualdades.

Se o desenvolvimento tecnológico, a mecanização dos processos de trabalho e a automatização trouxeram como consequência o aumento na circulação de matérias-primas, mercadorias, valores, pessoas e informação (35), no campo da saúde, este fluxo também trouxe duas consequências antagônicas: por um lado, a globalização de doenças, sejam elas infecciosas ou crônico-degenerativas (29), e, por outro, a possibilidade de utilização deste mesmo fluxo como ferramenta para a transmissão do conhecimento científico aplicado a situações semelhantes em locais geograficamente distantes, na formação profissional e na troca de experiências locais (32).

No caso do diagnóstico e tratamento das IDP, esse fluxo de troca de experiências, no nível do planejamento e da gestão de serviços e programas de saúde, pode ser exemplificado a partir da constituição de redes de trabalho entre os centros de referência, da construção de protocolos de infusão de IGH, além da atuação do Programa de Saúde da Família, simultaneamente como disseminador das informações à população e como vanguarda da detecção precoce dos casos suspeitos. Dessa forma, a troca de informações e a difusão do atendimento parecem ser alternativas viáveis para diminuição das iniquidades no atendimento das crianças com IDP e suas famílias.

1.2.4 Do diagnóstico ao tratamento: a *via crucis* da infusão de IGH

A infusão de IGH no sistema público de saúde brasileiro é a fase final de um longo processo que tem início a partir do acesso de crianças

portadoras de IDP aos serviços especializados no diagnóstico dessas doenças. Para a confirmação diagnóstica é fundamental que haja a referência dos casos suspeitos, que por sua vez depende de sensibilização dos profissionais de saúde que atuam, principalmente, na rede básica. Ainda em relação aos serviços especializados, é óbvia a necessidade de apoio para alguns tipos de exames diagnósticos mais sofisticados, bem como de local e equipe treinada para a realização das infusões de IGH.

Em relação à terapia com imunoglobulina, a partir da prescrição médica tem início outra etapa do processo de efetivação da infusão de IGH. Isto porque vários fatores inerentes e intervenientes deste processo estão presentes, como: cadastramento de pacientes nas secretarias de saúde para beneficiar-se do acesso à IGH; acondicionamento e transporte da IGH por meios próprios das famílias dessas crianças; acesso dos pacientes aos centros de infusão de IGH; seleção da via mais adequada para infusão da IGH; monitoramento e controle das reações adversas à infusão parenteral desse hemoderivado; controle e manejo da dor em crianças; diminuição do impacto do estresse psicológico inerente ao processo de hospitalização; orientação dos pais sobre o tipo de tratamento estabelecido em cada caso e preparo da família para terapia de reposição domiciliar (36–45), quando esta modalidade está disponível.

Numa análise mais detalhada dos pontos abordados anteriormente, uma característica a ser destacada é a verdadeira peregrinação a que é forçada a família de uma criança com IDP através das instâncias governamentais para a obtenção da IGH. Após o diagnóstico, essas famílias têm que se deslocar um determinado número de vezes até as secretarias de saúde para dar entrada na solicitação de IGH. O sistema não parece ser suficientemente claro sobre os trâmites burocráticos, locais e pessoas a quem se dirigir, tempo de espera, documentação necessária e formas de contato eficientes para obtenção de informações.

Todos esses entraves dificultam o acesso da família ao tratamento e geram transtornos importantes, como a necessidade de disponibilização de tempo e recursos financeiros para a resolução desses problemas, o que

é particularmente mais complicado na população economicamente desfavorecida, que trabalha em condições precárias, e para a qual até o preço da passagem de ônibus é limitante.

Outro ponto de destaque nesse processo é o recebimento da IGH pela família. Por falta de uma infraestrutura gerencial mais articulada, a IGH na maioria dos estados é entregue diretamente à família, ficando sob a responsabilidade dessa última o acondicionamento desse hemoderivado em condições adequadas de refrigeração desde a secretaria de saúde onde é recebida, passando pelo armazenamento domiciliar, até o retorno da família e da criança ao serviço de referência para infusão da IGH. Dessa forma, torna-se difícil garantir a qualidade do hemoderivado considerando as dificuldades e por vezes inexperiência das famílias na conservação de medicamentos, particularmente os de alto custo.

Ainda nessa perspectiva da infraestrutura do cuidado à criança com IDP e suas famílias, merecem atenção às situações problemáticas relacionadas à infusão da IGH. Nem todos os serviços especializados dispõem de uma infraestrutura de recursos materiais, ambientais e principalmente humanos, adequada para realizar a infusão de IGH com segurança e conforto para a clientela. Esta infraestrutura é particularmente necessária para avaliação, monitoramento e controle das reações adversas à infusão parenteral desse hemoderivado.

Da mesma forma, outros pontos importantes desse processo não podem ser esquecidos, como o controle e manejo da dor em crianças, a diminuição do impacto do estresse psicológico inerente ao processo de hospitalização, e a orientação dos pais sobre o tipo de tratamento recebido pela criança. Muitas vezes há uma notória sobrecarga dos serviços especializados para realizar a infusão de IGH nessa clientela, pela inexistência de um setor ou serviço ambulatorial dedicado a infusões intravenosas. Nesses casos é comum que se utilize a infraestrutura ambulatorial existente para a infusão da IGH, ou quando tal modalidade não está disponível, utiliza-se a infraestrutura das enfermarias pediátricas para a realização desse procedimento.

Muitos dos problemas citados estão relacionados com a desarticulação dos serviços e das instâncias gerenciais que orientam a organização do tratamento daquelas crianças com IDP que necessitam da infusão de IGH.

Sendo assim sistematizar o acesso dessas crianças, no sentido mais amplo da palavra, mediante a gestão eficiente da infusão é uma alternativa atraente para aperfeiçoar os processos que envolvem a infusão de IGH (46,47).

1.2.5 Planejamento e gestão em saúde: pontos críticos para qualidade da assistência

Numa análise mais pormenorizada da problemática exposta, cabe ressaltar alguns pontos críticos para a qualidade da assistência (48–51), na perspectiva do campo do planejamento e gestão em saúde, que vem apresentando inconsistências na atenção e cuidado às crianças com IDP e suas famílias, particularmente quanto ao tratamento com IGH.

O sistema vigente dificulta a obtenção de resultados satisfatórios na atenção à saúde dessa clientela. Da forma como se encontra, o sistema em funcionamento não parece reduzir os riscos à saúde dessa população, na medida em que alguns pontos do processo são colocados em dúvida como, por exemplo, o armazenamento e a infusão da IGH.

A sobrecarga dos serviços, dada a sua inadequação para atender as crianças e suas famílias, representa um fator desagregador para os processos de humanização das relações entre os profissionais envolvidos, assim como entre estes e o sistema de saúde por um lado, e os usuários do sistema, pelo outro, interferindo inevitavelmente na motivação desses profissionais.

Além disso, essas condições precárias de infraestrutura gerencial, de materiais, ambiente e recursos humanos influenciam diretamente a atenção e o conforto no atendimento à clientela.

Apesar de ser um procedimento aparentemente simples, a infusão de IGIV em pacientes com IDP envolve uma complexa rede cuja estrutura e funcionamento não parecem ser muito claras, nem para os usuários do SUS nem para os próprios profissionais de saúde, em especial a equipe de enfermagem, que atende essa população. Como a IGIV é hemoderivado caro e de difícil aquisição no mercado, o mesmo requer boas condições (armazenamento e distribuição) e práticas com padrão de qualidade (preparação e infusão) adequado para minimizar eventos adversos.

Apesar das dificuldades apresentadas, é importante reconhecer que o governo federal brasileiro tem empreendido esforços no sentido de organizar, sistematizar e normatizar o uso da imunoglobulina para todos os pacientes que dela necessitam, em particular, o caso dos que possuem diagnóstico de IDP. Esses esforços têm sido traduzidos na emissão de dispositivos legais (consultas públicas e portarias) que determinam as prioridades no uso da imunoglobulina venosa bem como a melhor forma de ser utilizada para o tratamento das mais diversas doenças.

Contudo, esses documentos não têm sido direcionados para a elaboração de diretrizes específicas às normas de infusão de IGIV, em especial para as equipes de enfermagem que lidam diariamente com essa clientela que demanda cuidados tão especializados. Na verdade, os documentos publicados até o momento têm centrado seus esforços na elaboração de diretrizes baseadas em evidência científica para justificar o uso de IGIV como tratamento.

No que diz respeito à prática de enfermagem relacionada à infusão de IGIV, tanto no contexto da literatura científica disponível nas bases de dados mais importantes como no contexto do SUS, há problemas bem delimitados em relação à normatização, padronização e divulgação de práticas com padrão de qualidade.

As publicações científicas específicas dessa área, que estão disponíveis nas principais bases de dados, parecem não atender às reais necessidades do profissional de enfermagem do SUS, ou seja, não trazem

em seus textos uma informação clara, organizada e hierarquizada das etapas de infusão de IGIV.

Em relação ao SUS, inexistente até o momento material governamental elaborado, impresso e distribuído nas unidades que atendem as crianças com diagnóstico de IDP que realizam a infusão de IGIV.

1.3 Objeto

Considerando a situação problema descrita, define-se como objeto desta Tese **a infusão de IGIV em crianças com IDP**.

A infusão de IGIV, no contexto do objeto de estudo, aborda tanto as bases programáticas governamentais que normatizam o uso da IGH no Estado brasileiro como a organização das melhores práticas disponíveis relacionadas ao processo de infusão de IGIV à criança com IDP.

Nessa proposta de infusão estão incluídos os cuidados mais específicos como o monitoramento da infusão de IGH e à abordagem da criança e sua família nessa modalidade terapêutica.

1.4 Objetivos

Para clarificar quais as finalidades são esperadas com os resultados desta pesquisa, foram elaborados os seguintes objetivos:

- Mapear o processo de construção das bases legais que norteiam o tratamento de IDP com IGH para o sistema de saúde brasileiro;
- Analisar criticamente esse processo quanto à adequação dos dispositivos legais encontrados frente às necessidades de infusão de IGH para pacientes com IDP, no contexto do SUS;
- Revisar a literatura científica em busca das evidências disponíveis acerca do processo de infusão de IGIV em crianças com IDP;
- Sumarizar as práticas de enfermagem encontradas nessa literatura relacionadas à infusão de IGIV em crianças com IDP, no contexto do SUS.

1.5 Justificativa do Estudo

O presente estudo justifica-se mediante o entendimento de pelo menos cinco aspectos importantes, a saber: o plano da política de saúde brasileira para os centros de referência; os aspectos legais derivados do plano político; a otimização de recursos e processos de assistência à saúde de grupos humanos no âmbito do SUS; a escassez de pesquisas nesta área; e, a originalidade da temática na área.

No que tange ao plano político, é sabido que o Ministério da Saúde tem envidado esforços no sentido de criar centros de referência nacional, não somente para tratamento, mas principalmente para o desenvolvimento científico e inovação tecnológica para o SUS. Estas inovações podem ser viabilizadas, seja por meio da criação de novos equipamentos e medicamentos, seja pela criação de protocolos e instrumentos de gestão.

Tal fato se concretiza na medida em que o Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) tem assegurado a sua posição estratégica como centro de referência nacional na área de saúde da mulher, criança e adolescente, através de recente publicação da portaria ministerial da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Dentre outros itens, cabe destacar que esta portaria determina que o IFF se constitui como centro de referência para o tratamento de IDP. Nesse sentido, essa pesquisa encontra-se alinhada tanto às determinações da macro política nacional de saúde como também à visão e missão institucional do IFF.

Como consequência natural do aspecto político, existem bases legais apontando para a necessidade premente de estabelecer tanto protocolos clínicos como diretrizes terapêuticas que estejam voltadas para, dentre outras doenças, as IDP com predominância de defeitos de anticorpos.

Isto porque a reposição de IGH tem sido descrita para um grande número de doenças e seu consumo tem excedido a produção mundial deste produto. Sendo assim, torna-se um produto caro e escasso, além

de ser importado pelo governo brasileiro. Considerando que a utilização racional de IGH perpassa também pela assistência de enfermagem, esta pesquisa está também alinhada às determinações legais na área de IDP.

Outro ponto importante a ser considerado e que tem relação com o aspecto anteriormente abordado, é que os resultados deste estudo contribuirão para a otimização de recursos, melhorando a eficiência do uso de IGH em crianças portadoras de IDP.

No que diz respeito à temática de infusão de IGH em crianças com IDP, após pesquisa nas bases de dados eletrônicas de ciências da saúde, não foram encontrados artigos nessa temática específica. Sendo assim, a nítida escassez de pesquisas nesta área temática, aliada ao seu ineditismo na pesquisa brasileira, justificam nosso esforço da presente pesquisa.

1.6 Relevância do Estudo

Este estudo tem sua relevância fundamentada nas áreas de assistência à saúde e de pesquisa científica. No âmbito da assistência em saúde, cumpre destacar que os resultados desta pesquisa poderão gerar frutos tanto para o cuidado a crianças portadoras de IDP com necessidade de infusão de IGH, como para o próprio SUS.

Isto na medida em que os processos assistenciais desse sistema serão otimizados com a sistematização de ações para a infusão de IGH dessa clientela e com consequente administração mais segura desse hemoderivado.

Por outro lado, a pesquisa científica em saúde encontrará benefícios na medida em que este estudo poderá servir de base para estruturação de uma linha de pesquisa com vistas ao desenvolvimento de novas tecnologias e soluções como o desenvolvimento de *softwares*, equipamentos e processos quer seja no contexto das IDP, da infusão de IGH, da enfermagem ou de áreas afins.

1.7 Estrutura e organização da Tese

Tendo em vista que a presente Tese aborda paralelamente dois aspectos igualmente importantes e complexos do problema exposto, a saber, as bases legais que regem o acesso à IVIG no Brasil, por um lado, e a literatura científica relativa à infusão de IVIG do ponto de vista técnico e de prático, por outro lado; considerou-se necessário que esses dois aspectos fossem abordados em capítulos distintos.

Desta forma tentou-se evitar a confusão para o leitor mais interessado num ou noutro desses temas, ao tentar consultar uma metodologia única, que misturasse aspectos de consulta à legislação e de revisão sistemática de publicações científicas, ou de seguir uma descrição de resultados que agregasse tanto a análise de dispositivos legais como as recomendações técnicas nas várias fases da infusão.

Para maior facilidade de entendimento e de análise, portanto, cada um desses capítulos representa um documento fechado, que pode ser lido como um conjunto autônomo, dotado de introdução ao tema, objetivos específicos, metodologia, resultados e discussão, de forma coerente, permitindo ao leitor chegar às suas conclusões sem desviar do foco pretendido.

Para viabilizar uma visão de conjunto, foram agregadas a esses dois capítulos uma seção introdutória comum e uma seção de avaliação conjunta. Desta forma, a presente Tese assume o formato de um conjunto de dois módulos temáticos independentes mas ao mesmo tempo unidos por um objeto de estudo comum, e permitindo conclusões em conjunto.

Tal formato representa uma tentativa de apresentar uma grande massa de informações sem demandar do leitor um esforço excessivo de leitura, e permitindo um entendimento mais claro dos resultados e implicações do estudo realizado nessa Tese.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Imunodeficiências Primárias: *an overview*

2.1.1 Conceito

O sistema imunitário é formado por uma rede altamente organizada e complexa de células e órgãos que funcionam integradamente, com o objetivo primordial de defender o organismo humano de injúrias, quer sejam infecciosas ou mesmo desordens internas como o câncer, conforme definido por Rezaei *et al* (2008) (52).

As infecções se constituem como o principal fator que estimula o funcionamento do sistema imunitário. As barreiras iniciais contra as infecções são constituídas pela pele, membranas mucosas e substâncias que essas secretam. Quando os microrganismos conseguem penetrar essas barreiras iniciais, outros fatores de defesa inespecíficos são acionados para combater a invasão desses agentes infecciosos, como por exemplo, as citocinas e o sistema complemento (53,54).

A complexa interação dessas estruturas promove inicialmente uma resposta inata inespecífica que pode, subsequentemente, desencadear a resposta dos mecanismos específicos de defesa à infecção (53,54), representados pelos anticorpos e células especializadas, como as populações de linfócitos T e B (52). Essas células, conjuntamente com seus produtos solúveis (linfocinas e anticorpos), têm papel importante na defesa contra as infecções mediante o recrutamento de macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e células *natural killer* para participar da resposta imune (4).

Quando por algum motivo uma parte dessa complexa rede de resposta imunitária está ausente ou não funciona corretamente, ocorre o que se denomina imunodeficiência. Se a causa dessa desordem no sistema imunitário for congênita, a imunodeficiência é classificada como primária. Por outro lado, se o motivo dessa imunodeficiência for adquirido,

a mesma será classificada como secundária como definido por Rezaei *et al* (2008) (52). As imunodeficiências secundárias têm suas causas relacionadas a fatores ambientais, como infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), quimioterapia, irradiação e desnutrição. Já as IDP são desordens hereditárias, causadas por mutações genéticas específicas que levam a ausência e/ou mau funcionamento de componentes do sistema imunitário com bem explicitado por Rezaei *et al* (2008) (52).

Sendo assim, as IDP se constituem como desordens hereditárias que afetam o funcionamento do sistema imunitário dos indivíduos tornando-os mais suscetíveis às infecções (inclusive quanto ao aumento na taxa de ocorrência e gravidade), desregulações imunes (doenças autoimunes) e à ocorrência de malignidades de acordo com estudos realizados por Bonilla *et al* (2005) (6) e Rezaei *et al* (2008) (52).

Indivíduos com IDP apresentam maior recorrência e gravidade em relação às infecções. De acordo com o tipo de defeito no sistema imunitário e/ou de maturação da resposta imunológica, manifestações clínicas bastante distintas costumam ser apresentadas. Além disso, conforme o tipo de infecção com que esses indivíduos são acometidos pode-se sugerir qual função do sistema imunitário está afetada na IDP. Bonilla *et al* (2005) (6) sumarizam essas evidências numa tabela que correlaciona cada categoria de IDP com as manifestações clínicas típicas (ANEXO A)

Sendo assim a guisa de exemplo, de acordo com esse mesmo autor (6) infecções de repetição por bactérias extracelulares sugerem deficiência predominantemente de anticorpos ou deficiência de proteínas do sistema complemento; infecções por bactérias intracelulares e microrganismos oportunistas podem sugerir deficiência da imunidade celular; e, história de abscessos de repetição pode ser comum nas deficiências de fagócitos.

Alguns outros autores (6,52,55) referem que dentre as IDP, as deficiências predominantemente humorais representam a maioria das imunodeficiências primárias (entre 50 a 60% do total); seguida das

deficiências celulares e de fagócitos (6,55). As deficiências de sistema complemento são as mais raras, somando cerca de 1% dos casos de IDP.

2.1.2 Histórico

As IDP tiveram sua descoberta, em termos de diagnóstico, numa história recente da saúde mundial. Isto se deve, muito provavelmente, pelo fato de que antes do advento da antibioticoterapia os pacientes com IDP morriam antes mesmo da possibilidade do diagnóstico, ou seja, ainda com poucos meses ou anos de vida. Sendo assim, considerando que essas crianças morriam primordialmente de complicações infecciosas, não era possível, portanto, atribuir essas mortes a uma falha primária no sistema imunitário, como menciona Janeway *et al* (2005) (56).

A primeira IDP, independente do acometimento primário de outros sistemas, foi descrita no início da década de 50, mais precisamente no ano de 1952. Stiehm (1993) (57) enfatiza, no entanto, que antes de 1952 algumas síndromes de imunodeficiência, como a candidíase crônica mucocutânea (Thorpe & Handle, 1929), a ataxia-telangiectasia (Syllaba & Henner, 1926), Síndrome de Wiskott-Aldrich (Wiskott, 1937) e imunodeficiência combinada grave (Glanzmann e Riniker, 1950), já haviam sido descritas.

Sendo assim, de acordo com Rezaei *et al* (2008) (52) em 1952 foi descrita a primeira IDP independente de acometimento primário de outros sistemas. O profissional responsável por essa descrição foi o médico Ogden Carr Bruton, que publicou num artigo o caso de imunodeficiência de um menino que tinha infecções recorrentes e demonstrava, aos exames laboratoriais, ausência de gamaglobulina. Nesse mesmo artigo, o médico também demonstrou a excelente resposta do menino ao tratamento para essa doença, mediante a reposição de imunoglobulina humana. Mais tarde essa doença foi denominada de Agamaglobulinemia ligada ao X de Bruton (XLA) ou BTK (*Bruton's tyrosine kinase*).

Stiehm (1993) (57) destaca que logo em seguida a descoberta de Bruton, foram identificadas ainda a imunodeficiência comum variável (1954), a doença granulomatosa crônica (1957), a deficiência de C2 (1965) e a Síndrome de DiGeorge (1965).

Desde então, já foram caracterizadas mais de 150 doenças que afetam o desenvolvimento e/ou a função do sistema imunitário, destacam Rezaei *et al* (2008) (52) e Geha *et al* (2007) (58). Além disso, aproximadamente a cada 2 anos, desde 1970 no convite inicial feito pela Organização Mundial de Saúde (OMS), um comitê internacional de *experts* no campo das IDP se reúne com o objetivo de classificar e definir esse grupo de doenças, enfatizam Geha *et al* (2007) (58) e Notarangelo *et al* (2009) (59).

Rezaei *et al* (2008) (52) enfatizam que o contínuo aprimoramento na descoberta e caracterização das IDP promove uma contribuição substancial tanto para uma melhor compreensão do sistema imunitário quanto para a biologia molecular.

A guisa de exemplo dessa afirmativa, Notarangelo (2005) (60) comenta que a descoberta de doenças como agamaglobulinemia, Síndrome de DiGeorge e imunodeficiência combinada grave entre a década de 50 e início da década de 60, possibilitou identificar a divisão do sistema imunitário entre imunidade celular e imunidade humoral, 15 anos antes da descoberta das células T e B, bem como dos componentes do sistema imunitário inato, como os neutrófilos, fagócitos, complemento e células *natural killer*.

2.1.3 Epidemiologia

A prevalência exata das IDP na população em geral é desconhecida (52). Contudo, estima-se que sua prevalência geral esteja em torno de 1:10.0000 indivíduos, excluindo as deficiências de IgA assintomáticas, segundo Rezaei *et al* (2008) (52); Fried & Bonilla (2009) (55); e

Notarangelo (2010) (61). Essa prevalência pode ainda ser diferenciada e variar de acordo com determinados grupos étnicos e países (52).

Fried & Bonilla (2009) (55) afirmam que em recente estudo realizado nos Estados Unidos a prevalência aproximada de indivíduos com IDP nesse país foi de 1:2.000 a 1:8.000. Esses dados parecem os mais próximos com os que foram apresentados por Bonilla *et al* (2005) (6), que demonstraram uma prevalência estimada de IDP de 1:2.000 indivíduos nascidos vivos. Ainda nessa perspectiva, Kumar *et al* (2006) (62) afirma que, se considerada a deficiência de IgA, a incidência dessa IDP chegaria ao valor de 1:333 indivíduos.

Kumar *et al* (2006) (62) e Tangsinmankong (2001) (63) destacam que se comparada com a incidência de outras doenças mais conhecidas, as IDP como um todo parecem ser doenças tão comuns na faixa etária pediátrica quanto a leucemia e o linfoma.

O que se supõe com isso é que as IDP não parecem ser um grupo de doenças tão raras se comparadas com a incidência de doenças mais conhecidas, como a fibrose cística [1:2.500 a 1:3.200, conforme Dalcin *et al* (2007) (7) e Ackerman & Clapham (1997) (64)], hipotireoidismo congênito [1:4.000, conforme Setian (2007) (8)] e fenilcetonúria [1:10.000, conforme Hardelid *et al* (2007) (9)].

O que se deve levar em consideração é que as IDP são doenças subnotificadas, tendo em vista que as principais manifestações clínicas estão relacionadas às infecções recorrentes ou alterações dermatológicas. Além disso, médicos em geral conhecem muito pouco sobre IDP e dessa forma, indivíduos com IDP podem não receber o diagnóstico e com isso as estatísticas acabam sendo subestimadas em relação à realidade (52).

2.1.4 Fisiopatologia

Bonilla & Geha (2003) (2) definem que as IDP se constituem como um grupo heterogêneo de desordens do sistema imunitário de caráter hereditário. Essas desordens estão associadas, na maioria das vezes, a

defeitos genéticos simples, mas por vezes, também podem estar relacionadas a defeitos poligênicos ou a interações entre características geneticamente determinadas com fatores ambientais ou infecções. Mesmo assim, a maioria das IDP é secundária a um único defeito genético e em sua maioria possuem caráter autossômico recessivo, segundo Kumar *et al* (2006) (62).

Dessa forma, a susceptibilidade dos indivíduos com IDP às infecções, imunodesregulação e neoplasias está relacionada diretamente à ausência ou alteração da função de um ou mais genes que expressam funções bioquímicas, células e tecidos do sistema imunitário, destaca Rezaei *et al* (2008) (52).

Como exemplos de disfunções genéticas que afetam o funcionamento normal do sistema imunitário, pode-se destacar a Agamaglobulinemia Ligada ao X (XLA). Segundo dados fornecidos por Bonilla & Geha (2003) (2), essa doença responde por 80 a 90% dos casos de indivíduos com ausência de linfócitos B circulantes e imunoglobulinas séricas.

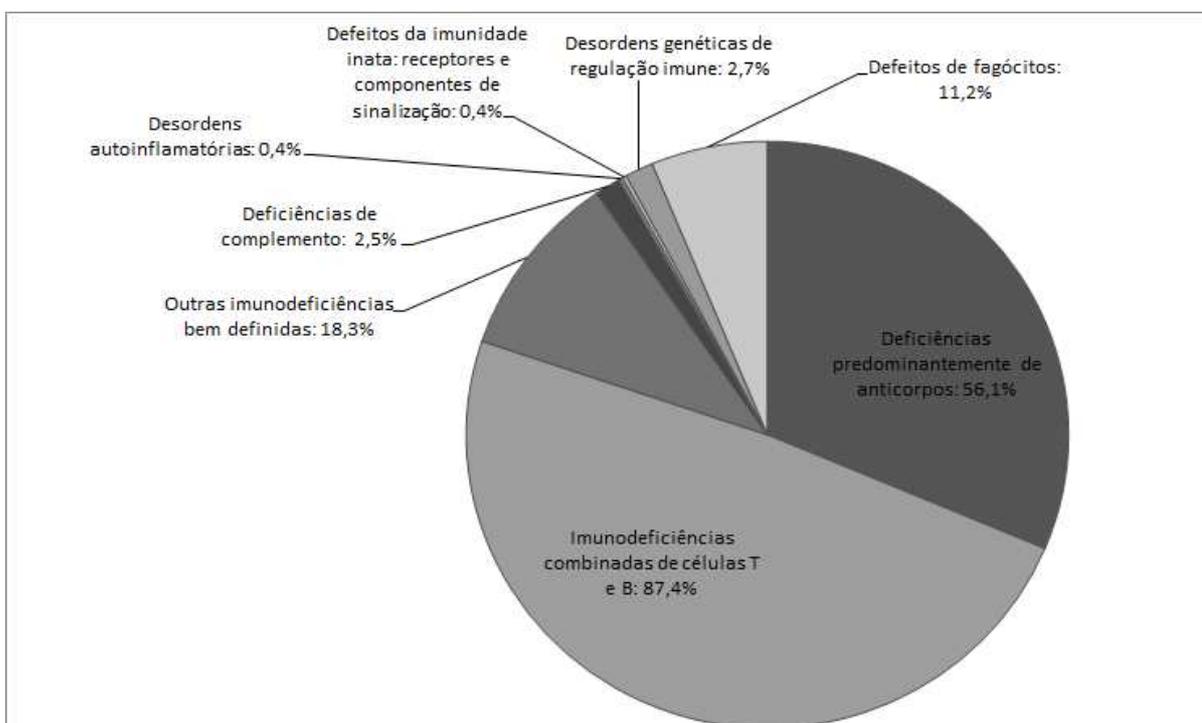
Diversos autores, como Bonilla & Geha (2003) (2); Rezaei *et al* (2008) (52); Notarangelo (2010) (61) e Kumar *et al* (2006) (62) descrevem que na XLA um defeito genético impede o desenvolvimento normal dos linfócitos B na medula óssea, mantendo-os num estágio primitivo (pré-célula B). A transição do estágio de pré-célula B para um estágio posterior depende necessariamente de um mecanismo bioquímico de sinalização, mediado através de um receptor da pré-célula B (pre-BCR). Cinco defeitos genéticos diferentes podem impedir esse mecanismo bioquímico de sinalização pelo pre-BCR, como por exemplo, uma deficiência no funcionamento na BTK.

Outro exemplo de IDP que também resulta de defeitos genéticos é a imunodeficiência combinada grave ligada ao X (SCID). Segundo Rezaei *et al* (2008) (52), essa imunodeficiência é resultado de um defeito na cadeia gama do receptor comum de citocina que é responsável pela transdução de um sinal bioquímico componente de receptores multiméricos de seis

tipos diferentes de citocinas: interleucinas (IL): 2, 4, 7, 9, 15 e 21. A IL-7 promove a expansão dos progenitores dos tímócitos e a IL-5 tem importante papel no desenvolvimento do linfócito *natural killer* (NK). Sendo assim, a deficiência na produção dessas duas interleucinas, em particular, promovem a ausência de linfócitos T e NK (61).

De acordo com dados extraídos dos principais bancos de dados mundiais de registro de pacientes publicado por Rezaei *et al* (2008) (52), dentre todas os tipos de IDP, as deficiências predominantemente de anticorpos representam o tipo de IDP mais frequente (56,1%). As síndromes bem-definidas de imunodeficiência (18,3%), as deficiências de fagócitos (11,2%) e as imunodeficiências combinadas de células T e B (8,4%) representam, juntas, a segunda maior parte das IDP, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Frequências relativas das IDP extraídas de dados dos maiores bancos de dados de registros mundiais (ESID, LAGID, Austrália, Nova Zelândia e Irã).



Fonte: adaptado de Rezaei N, Notarangelo L, Aghamohammadi A. *Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management*. Springer; 2008.

2.1.5 Classificação

A classificação das IDP tem sido objeto de discussão há muito tempo. Primordialmente, em 1970 a OMS convocou em Genebra, Suíça, um comitê internacional de especialistas na área cuja tarefa foi a de classificar e definir as IDP (60). Uma primeira publicação na forma de resumo do trabalho realizado por essa comissão de especialistas foi publicado no mesmo ano no *New England Journal of Medicine* (65) e logo depois no ano seguinte o texto completo dessa primeira classificação foi publicado no *Pediatrics* (66). Desde então, a cada dois anos essa comissão de especialistas, sob a égide da *International Union of Immunological Societies* (IUIS) e suporte da *Jeffrey Modell Foundation* e do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* do *National Institutes of Health*, se reúne para definir atualizações sobre novas classificações e categorizações das IDP (60).

De uma maneira simplificada, a partir do ponto de vista da fisiologia do sistema imunitário, alguns autores preferem, por uma questão pedagógica, a classificação simplificada das IDP nas seguintes categorias: deficiências predominantes de anticorpos; deficiências celulares; deficiências combinadas; defeitos de fagócitos e deficiência de complemento.

Entretanto, a complexidade dessas doenças não permite que todas sejam encaixadas nessa categorização simplificada e por isso o comitê internacional de especialistas se reúne bienalmente para discutir a inclusão de novas IDP e atualização da classificação anterior.

As últimas classificações publicadas a partir das reuniões de especialistas com alterações mais significativas foram as de 1999 (53), 2003 (67), 2005 (60) e 2007 (58); sendo a classificação de 2009 publicada por Notarangelo *et al* (59) a mais recente sobre o assunto.

Nessa última classificação (59) foram estabelecidos oito grupos para agrupar as 154 imunodeficiências descritas na literatura, a saber:

I) Imunodeficiências Combinadas de células T e B: nessa categoria estão descritas 28 doenças. Essas doenças são definidas como um grupo heterogêneo de desordens caracterizadas por defeitos no desenvolvimento e/ou funcionamento de células T variavelmente associadas com o desenvolvimento anormal de outras linhagens linfocíticas, como as células B e *Natural Killer* (52,68). Nesse grupo está incluída a mais grave das IDP, a imunodeficiência combinada grave (SCID). Também fazem parte dessa categoria as imunodeficiências combinadas relacionadas a defeitos nas enzimas purinas (ADA e PNP) (52,68).

II) Deficiências predominantemente de anticorpos: nessa categoria são descritas 21 doenças que apresentam como principal característica o defeito na formação de anticorpos, quer seja pelo impedimento do desenvolvimento dos linfócitos B, quer seja pelo fracasso na eficácia da resposta dos linfócitos B mediadas pela sinalização dos linfócitos T. Este grupo de doenças apresenta-se clinicamente com infecções piogênicas recorrentes (53). As deficiências predominantemente de anticorpos são os tipos mais comuns de IDP, respondendo por aproximadamente metade dos casos de IDP (52).

III) Outras síndromes bem definidas de imunodeficiência: nessa categoria estão descritas 16 doenças denominadas imunodeficiências familiares ou não-familiares com importante heterogeneidade nas suas características clínicas, laboratoriais e genéticas (68). Nessa categoria fazem parte imunodeficiências primariamente com defeito de células T, defeitos combinados de células T e B, deficiência de células NK e do sistema IL-2 e interferon (68). Essas doenças necessitam normalmente de uma equipe de colaboradores para o tratamento tendo em vista que esses pacientes, além das infecções, possuem alterações em outros órgãos. Também fazem parte dessa categoria a Síndrome de Wiskott-Aldrich e a Síndrome de Di George (52).

IV) Doenças de desregulação imunológica: nessa categoria estão descritas 18 doenças. A complexidade do sistema imunitário envolve processo dinâmico de rápida expansão/contração das populações celulares, esforço direcionado de elevada potência nas funções efetoras e secreção de mediadores solúveis que possuem tanto atividade antimicrobiana como influenciam atividades e interações celulares (52). Falhas na regulação dessa complexa rede de interações levam os pacientes a manifestarem exageradas respostas inflamatórias por consequência da ativação não controlada do sistema imunitário, bem como de falha no controle dessas respostas, que pode inclusive levar à autoimunidade (52).

V) Defeitos congênitos do número ou da função de fagócitos ou ambos: nessa categoria estão descritas 28 doenças cujo defeito no funcionamento dessas células leva a distúrbios na regulação imune, disfunção na atividade de células T e NK, neutropenia dentre outras alterações (52). Um aspecto interessante dessa classe de IDP é que para cada defeito de fagócito há complicações e possíveis infecções relacionadas (68).

VI) Defeitos na imunidade inata: nessa categoria estão descritas 9 doenças. Considerando que a imunidade inata é a primeira linha de defesa do sistema imunitário contra patógenos exercendo respostas rápidas e efetivas através de receptores específicos, falhas nessa linha de defesa levam indivíduos a apresentarem sintomas característicos como febre baixa ou ausente, parâmetros inflamatórios sistêmicos baixos e curso clínico grave das doenças infecciosas (52). Os defeitos na imunidade inata levam a uma resposta inflamatória pobre a despeito da gravidade da infecção causada, além da ausência de febre (52).

VII) Síndromes autoinflamatórias: nessa categoria estão descritas 10 doenças caracterizadas por inflamações recorrentes, onde nem infecções ou distúrbios autoimunes podem ser identificados como causa (52). Sintomas comuns são encontrados nesses pacientes na forma de ataques,

como mal-estar, febre, artrite/artralgia, dor abdominal e *rash* (52). Durante os ataques os pacientes com esse tipo de IDP geralmente desenvolvem reações inflamatórias intensas (52). Entre os ataques, esses pacientes costumam estar livres dos sintomas, mas, podem desenvolver inflamação subclínica. Essa IDP é geralmente identificada na infância ou adolescência (52).

VIII) Deficiências de Complemento: nessa categoria estão descritas 24 doenças que afetam o funcionamento das proteínas do sistema complemento (52). Quer seja de ordem hereditária ou adquirida, já foram reconhecidas deficiências de complemento para quase todos os componentes desse sistema (52). Na forma adquirida, pode ser causada por infecções ou distúrbios de imunocomplexos. Na forma hereditária, as deficiências de complemento seguem um padrão autossômico recessivo (52). Pacientes com esse tipo de IDP tem susceptibilidade aumentada para infecções invasivas recorrentes e distúrbios autoimunes (52).

No ANEXO B estão contidas tabelas que foram extraídas da última classificação internacional de IDP (59) e descrevem cada uma das 154 doenças por grupo de classificação, incluindo informações sobre circulação de linfócitos B e T, nível de imunoglobulinas séricas, fatores associados, padrões hereditários, além de identificar o tipo de defeito molecular envolvido e a frequência relativa de cada doença dentre as IDP em geral.

2.1.6 Manifestações clínicas

2.1.6.1 Infecções

As infecções recorrentes ou causadas por microrganismos oportunistas são as associações que mais frequentemente acometem os pacientes com IDP (52). Nesse sentido, já tem sido pesquisado algoritmos que possam prever a possibilidade de IDP conforme o tipo de infecção e

história clínica do paciente. Desses algoritmos, o mais conhecido são os “Dez sinais de alerta das IDP” publicados pela Fundação Jeffrey Modell.

Contudo, apesar de se constituir como um ponto de partida importante para a triagem e identificação precoce de potenciais pacientes com IDP, esses algoritmos não tem mostrado nem a sensibilidade nem a especificidade necessárias para seu uso na prática clínica (52).

As infecções compreendem uma das mais importantes manifestações clínicas em indivíduos com IDP. Em estudo de coorte com pacientes acometidos por infecções de repetição, cerca de 30% tinham IDP, e em sua maioria, constituída por defeitos na produção ou funcionamento de anticorpos (69).

Pacientes com IDP que apresentam deficiências de base humoral estão comumente associados a infecções do trato respiratório (52). Contudo, não existem evidências e critérios para qual tipo de pacientes com infecções respiratórias devem ser classificados como IDP (52). A avaliação de otites de repetição como critério de triagem para rastreamento de IDP parece não ser muito efetivo, tendo em vista a alta incidência desse tipo de infecção na clientela pediátrica (52).

Outros tipos de infecção parecem estar mais correlacionados com pacientes IDP, como no caso de estudo realizado com pacientes de centro de referência com sinusite crônica. Nesse levantamento (70), 10% dos pacientes com sinusite crônica tinham diagnóstico de imunodeficiência comum variável (CVID) e 7% com deficiência de IgA. Em adultos, em pacientes com bronquiectasia 8% foram identificados com IDP (71).

Outro tipo de infecção associada à IDP são os abscessos cutâneos recorrentes (72), especialmente quando associados a microrganismos não usuais ou quando se manifestam como abscessos profundos (52).

A identificação de pacientes cuja investigação do sistema imunitário seja justificada deve ser centrada na avaliação do padrão da infecção apresentada pela criança (52). Nesse sentido, a correlação da infecção com outros aspectos intervenientes tais como idade, fatores socioeconômicos e se a criança permanece em creches ou instituições

similares durante a semana deve ser considerada antes de se firmar uma hipótese de correlação com alguma IDP (52). A guisa de exemplo, em estudo (73) realizado sobre a prevalência de otite média em pré-escolares Britânicos, cerca de um terço das crianças com distúrbio nutricional tinha diagnóstico de otite média. Além disso, o próprio padrão de infecções na população em geral tem se modificado ao longo do tempo, de modo que não é algo anormal tanto para adultos como para crianças a recorrência de infecções estafilocócicas (52).

Apesar de haver poucos estudos que correlacionem determinadas infecções com alguma IDP específica, há trabalhos (74) que já descreveram, por exemplo, a correlação entre deficiência de anticorpos e meningite. De forma semelhante, a infecção por *Streptococcus pneumoniae* é frequentemente um preditor de IDP (52). Pacientes com deficiência de IRAK4 são mais acometidos por infecções piogênicas em idades menores, bem como evidenciam respostas inflamatórias embotadas (75).

Dados negativos também importantes também devem ser considerados, como por exemplo, meningites bacterianas em geral não são associadas a defeitos do complemento (76) e um único episódio de pneumonia não está necessariamente associado à IDP (77,78).

2.1.6.2 Autoimunidade

Tendo em vista que as IDP interferem na regulação do sistema imunitário, distúrbios de autoimunidade são bastante comuns em pacientes com IDP (52). Como exemplo, as citopenias autoimunes são comuns em pacientes com imunodeficiência de IgA e com CVID (79), da mesma forma que a artrite (80,81) e a doença inflamatória intestinal (52) também afetam esses mesmos pacientes.

Outro distúrbio de autoimunidade, a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) parece preceder o diagnóstico de CVID em 10% os pacientes adultos afetados (82).

Dentre os distúrbios com neutrófilos, em geral esses parecem não ter uma forte associação com IDP, exceto no caso da doença granulomatosa crônica (CGD) que apresenta uma susceptibilidade altamente relacionada com o lúpus discoide e o lúpus eritematoso (72).

As deficiências de complemento também apresentam correlação com distúrbios autoimunes, de forma que deficiências da via clássica do de proteínas do complemento estão associadas com lúpus eritematoso sistêmico (52). De igual forma, deficiências de proteínas regulatórias do sistema complemento como o Fator H, Fator I e MCP (*membrane cofactor protein*) estão fortemente associadas com síndrome hemolítica urêmica atípica (52).

Também são observadas fortes associações entre determinadas IDP e distúrbios de autoimunidade, como a Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) e as vasculites, artrites, citopenias autoimunes (83); da mesma forma que no caso da Síndrome de DiGeorge com doenças autoimunes, como a artrite juvenil, citopenias autoimunes e a doença tireoidiana (52).

Duas outras síndromes importantes de IDP mantêm correlação com distúrbios autoimunes, a *Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked* (IPEX) e a *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome* (ALPS). No caso da IPEX, a forma clínica mais comum de distúrbio autoimune associado se manifesta nas formas de enteropatia infantil com atrofia vilosa, diabetes *mellitus* infantil ou eczema (84,85). Em relação à ALPS, a manifestação de autoimunidade se revela através de linfoproliferação com hepatoesplenomegalia, adenopatia e citopenias autoimunes, além de predisposição para linfomas (86).

2.1.6.3 Malignidade

Uma das funções extremamente importantes do sistema imunitário é a de prevenir a ocorrência de neoplasias eventuais ocasionadas durante a renovação celular, ou mesmo por fatores ambientais.

Dessa forma, as malignidades se constituem também como um problema a ser enfrentado pelos indivíduos com IDP, especialmente os que apresentam defeitos importantes nas células T e NK (52).

Apesar de poucos estudos disponíveis que correlacionem IDP com neoplasias, é sabido que algumas dessas imunodeficiências têm reconhecida associação com malignidade, como no caso da ALPS, CVID, deficiências de IG *Class Switch Recombination* (CSR), *X-Linked Lymphoproliferative* (XLP) e todas as síndromes de imunodeficiência que estão associadas com defeitos no reparo do DNA (86–91). A avaliação da história familiar pode ser importante no rastreamento do risco de malignidade desses pacientes (52).

2.1.7. Diagnóstico

2.1.7.1 Sinais e sintomas de alerta

Se por um lado as infecções costumam ser a maior característica de um paciente com IDP, por outro, uma gama de sintomas variados também pode indicar que um indivíduo deva ser rastreado para IDP.

Isto ocorre porque várias situações podem também estar associadas às IDP, como por exemplo, atraso no crescimento de crianças, perda de peso em adultos, diarreia intratável, manifestações autoimunes e doença granulomatosa (52).

Como seria efetivamente custoso e inviável rastrear todo o paciente que apresentasse qualquer dos sintomas supracitados, o diagnóstico da IDP deve levar em consideração as apresentações clínicas com padrões mais incomuns. Nesse caso incluem a recorrência de infecções mais do que o normalmente esperado, infecções atípicas e/ou não usualmente severas e/ou crônicas, infecções causadas por microrganismos inesperados ou oportunistas, além de infecções com falhas ao tratamento usualmente recomendado (92).

Outro fator importante a ser considerado no diagnóstico das IDP é o tempo de aparecimento dos sinais e sintomas. No caso dos primeiros meses de vida da criança, por exemplo, as imunoglobulinas maternas podem esconder a IDP com deficiência de anticorpos, na medida em que oferecem a proteção à criança enquanto estiverem circulantes no sangue (52). Por outro lado, mesmo nessa faixa etária inicial da vida, as deficiências de células T não podem ser suprimidas pelos anticorpos maternos, como no caso das crianças com SCID (52). Em outros casos a IDP pode se manifestar no final do primeiro ano de vida (como no caso da agamaglobulinemia) ou até mesmo mais tarde (nos casos de CVID) (52).

Outros aspectos que devem ser considerados como sinal de alarme indicativo para IDP são situações incomuns na prática clínica diária, como complicações não usuais após administração de vacinas, bronquiectasia não explicadas, ausência de tecidos imunológicos, dificuldade em tratar doença pulmonar obstrutiva, característica anormal do cabelo, desprendimento retardado do coto umbilical ou da dentição primária, eczema, dentre outras (52). Também deve ser considerada a histórica clínica familiar, pois muitas IDP têm padrão hereditário, inclusive se considerados indivíduos do sexo masculino (52).

2.1.7.2 Aproximação diagnóstica

Em geral, as IDP costumam apresentar uma dentre oito características clínicas, de acordo com quadro criado pelo grupo de especialistas da *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) (93) com a seguinte subdivisão:

Infeções recorrentes do ouvido, nariz e garganta e vias aéreas: esses tipos de infecção são normalmente encontradas na infância, particularmente em caso de crianças expostas ao fumo passivo ou que permanecem em creches. Sendo assim, apenas quando a frequência dessas infecções passa a ser muito maior do que o normalmente esperado

pode ser necessário à avaliação para outra causa subjacente. Deve ser reconsiderada pelo clínico a investigação para IDP nos casos em que outras situações clínicas podem estar presentes em indivíduos sem necessariamente apresentarem conjuntamente IDP, como por exemplo: infecções ocasionais de ouvido, nariz, garganta e vias aéreas; edema de mucosa causado por alergia e/ou hiper-reatividade brônquica; obstrução anatômica causada por hipertrofia de adenoide; refluxo gastroesofágico; deficiência de ferro; displasia bronco pulmonar; fibrose cística; aspiração de corpo estranho; anomalia congênita; discinesia ciliar e deficiência de alfa-1-antitripsina (52).

Retardo no crescimento desde a infância precoce: essa característica quando associada à diarreia intratável, pode possuir muitas outras causas, como por exemplo, os pacientes com SCID. Nesse sentido, investigação de quantitativo e função de células T pode ser um parâmetro útil nas crianças com déficit do crescimento (52).

Infecções piogênicas recorrentes: essas infecções podem estar presentes em indivíduos sem IDP que apresentam lesões de pele, como os eczemas e queimaduras. Entretanto, infecções piogênicas profundas associadas à inflamação granulomatosa pode ser um achado em indivíduos com deficiência de fagócitos (52).

Infecções incomuns ou que usualmente não cursam de forma grave: nesses casos o clínico deve considerar a possibilidade de IDP, o que justifica testes laboratoriais confirmatórios, pois até mesmo indivíduos normais podem, ainda que raramente, ter infecções incomuns ou de curso usualmente não severo (52).

Infecções recorrentes com o mesmo tipo de patógeno: exceto em casos de defeito anatômico, aumento na exposição ou tratamento inadequado,

indivíduos com recorrência de infecções por um mesmo patógeno devem ser rastreados para possível IDP, ainda que anteriormente saudáveis.

Doença autoimune ou crônica inflamatória e/ou linfoproliferação: em geral, essas situações não são comumente associadas com IDP, mas em casos como CVID, deficiência de complemento, e deficiência de linfócitos T há possível correlação clínica. Em algumas IDP específicas, autoimunidade (APECED, IPEX) ou linfoproliferação (XLP) são sintomas centrais. Nesse sentido a IDP deve ser considerada para avaliação especialmente nos casos atípicos (52).

Combinações características de condições clínicas relacionadas a síndromes com epônimos: muitas síndromes de epônimos estão associadas à IDP ainda que essa última não seja um sintoma dentro da síndrome (52).

Angioedema: o angioedema hereditário clássico ocorre após ativação do sistema complemento em indivíduos que não possuem o fator inibidor de C1. Por vezes o edema pode ocorrer em órgãos internos e não ser reconhecido ao exame físico. Além disso, outras situações clínicas devem ser excluídas como alergia, malignidade e autoimunidade (52).

2.1.7.3 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais são extremamente valiosos no primeiro rastreamento de IDP, inclusive considerando que a maioria desses exames está disponível na rede laboratorial dos hospitais. Contagem de neutrófilos, linfócitos, níveis séricos de IgG, IgA e IgM são alguns tipos de exames que podem ser utilizados para o diagnóstico inicial de IDP (52).

Outros exames adicionais confirmatórios podem ser necessários, como subclasse de imunoglobulinas, respostas específicas a proteínas e polissacarídeos, proliferação de linfócitos, imunofenotipagem avançada, avaliação por citometria de fluxo (migração aleatória, quimiotaxia,

aderência, fagocitose) e avaliação da geração de superóxidos através do teste DHR. Contudo, tais testes são mais caros e dependem de especialistas para avaliação dos resultados (52).

2.1.8 Tratamento

2.1.8.1 Antibióticos

O uso de antibióticos é essencial para a manutenção da sobrevivência de boa parte dos indivíduos com IDP, especialmente quando as infecções são diagnosticadas e tratadas a tempo (52). Além do uso dos antibióticos na vigência das infecções, os pacientes com IDP também costumam fazer antibióticos de uso profilático. Seu uso pode ser feito com a finalidade de prevenir infecções nesses pacientes, deve ser preferencialmente estabelecido mediante estudos controlados comprovando a eficácia dessa profilaxia (52). Contudo, em algumas IDP a profilaxia de infecções mediante o uso de antibióticos é baseado através da extrapolação de resultados de outras condições clínicas (94), experiência clínica (95) e/ou recomendações de especialistas (6).

A maioria dos especialistas utiliza a profilaxia com antibióticos como terapia adjuvante à IGIV (52). Contudo, a continuidade desse tipo de tratamento deve ser continuamente avaliada, particularmente nos casos de IDP suscetíveis a infecções graves (52). A guisa de exemplo tem-se a profilaxia para infecção do *Mycobacterium avium* para pacientes com deficiência do modulador essencial NF kappa B (NEMO) (52).

2.1.8.2 Terapia de reposição com imunoglobulina humana

Para os indivíduos com IDP que tem dificuldade na produção e/ou manutenção de níveis séricos satisfatórios de imunoglobulina, a reposição com IGH é o tratamento padrão. Pacientes com deficiência de anticorpos

quando recebem IGH reduzem sua frequência de infecções às taxas da população normal em geral (96).

A terapia de reposição com IGH está bem estabelecida para as IDP cujos indivíduos acometidos não produzem ou mantêm anticorpos circulantes no sangue, o que inclui doenças como XLA, CVID e deficiências específicas de anticorpos (52). Algumas outras IDP também utilizam reposição de IGH, porém não baseadas em estudos clínicos, mas na expertise dos profissionais especializados. Entretanto, para se evitar o uso indiscriminado, têm sido publicadas diretrizes (6,97–99) para orientar a indicação do uso de IGH nesses pacientes.

Em relação à terapia de reposição, aspectos importantes relacionados à administração IGH devem ser considerados, pois podem interferir na eficácia dessa terapia, a saber, via de administração, dose, frequência, nível residual pós-infusão e conduta nos eventos adversos infusionais (52). No que tange à via de administração estão disponíveis no mercado preparações tanto para a via intravenosa (IGIV) como subcutânea (IGSC). Diferenças à parte, em termos de equivalência terapêutica as duas tem se mostrado semelhantes (6,100). Em relação aos demais aspectos (dose, frequência, nível residual pós-infusão e eventos adversos), os mesmos devem ser considerados mediante a melhor evidência disponível analisando-se caso a caso (52,98,101).

2.1.8.3 Transplante

O transplante de células-tronco hematopoiéticas está indicado para as IDP graves que enfraquecem as defesas desses indivíduos ao ponto de que o uso de antibióticos profiláticos e a terapia de reposição com IGH não são suficientes para a manutenção da qualidade de vida (52).

Esses pacientes com IDP grave têm uma tendência de morte prematura caso sejam utilizadas somente a terapêutica padrão (52).

A utilização do transplante de células tronco hematopoiéticas tem sido bem estabelecida como terapêutica alternativa nesses casos de IDP

(102). Como exemplo clássico, tem-se os indivíduos acometidos por SCID, que se caracteriza como uma emergência imunológica potencialmente fatal (103). Além dos pacientes SCID, outras IDP também podem ser tratadas com esse tipo de transplante, como a deficiência NEMO, a linfocitose hemofagocítica familiar (FHL) IPEX, WAS, CGD e a deficiência na adesão leucocitária (LAD), dentre outras (52).

Em contraponto, há que se considerar como aspecto importante o fato de que em nenhuma IDP o tratamento com transplante de células-tronco tem garantia completa de sucesso. Nesse sentido, a avaliação de cada caso para indicação de transplante deve ser feita criteriosamente analisando-se o risco-benefício de cada caso (52). Se em alguns casos, como nos pacientes SCID, o risco-benefício do transplante está bem indicado em outros variáveis importantes devem ser consideradas antes desse procedimento, como a adequabilidade do doador, estado de saúde do paciente e suporte terapêutico pós-transplante (52).

2.1.8.4 Terapia gênica

A terapia gênica em indivíduos com IDP está ainda numa fase remotamente inicial (104), contudo, sabe-se que esses pacientes seriam candidatos ideais para esse tratamento, na medida em que células-tronco hematopoiéticas podem ser removidas e manipuladas *in vitro* de forma a substituir o gene defeituoso através de sucessivas divisões e diferenciações celulares (52). Nesses casos, se o gene defeituoso for trocado mediante a manipulação gênica, ainda que numa subpopulação de células, a substituição gradual ocorre mediante a proliferação superior ou pela melhor capacidade de adaptação dessas novas células na competição por espaço das células defeituosas (52).

Contudo, é importante frisar que existem limitações muito importantes nesse tipo de terapia e que precisam ser consideradas, pois carecem de avanço técnico científico. Dentre elas inclui-se a utilização de vetores gênicos que sejam capazes de ser controlados, por causa do risco

de desenvolvimento de neoplasia hematopoiética, especialmente no caso de proximidade de inserção do vetor gênico a um determinado oncogene eventualmente presente (52). O futuro da terapia gênica ainda depende de avanços técnico-científicos no controle da inserção do vetor gênico, na destruição seletiva desse vetor diante de uma eventual expansão anormal e do controle exógeno da expressão gênica transmitida (52).

2.1.8.5 Terapias adjuvantes

As terapias adjuvantes ao tratamento-padrão estabelecido para os pacientes com IDP têm como objetivos principais a redução da susceptibilidade às infecções e o aumento das defesas imunitárias.

Nesse sentido, ainda que os resultados de algumas medidas não sejam baseados em estudos controlados, mas na extrapolação de resultados relacionados a outras condições imunológicas ou mesmo na experiência clínica e expertise de especialistas, acredita-se que tais medidas possam alcançar alguns benefícios (52).

Em primeira instância, medidas de controle de co-morbidades que podem aumentar a susceptibilidade dos pacientes com IDP a infecções devem ser estabelecidas, como o controle das rinosinusites alérgicas, asma e o refluxo gastroesofágico (52).

Outra medida importante para indivíduos com IDP são o reforço nas medidas de higiene, como por exemplo, a remoção de fontes ambientais de mofo (52) e lavagem regular das mãos com ou sem álcool-gel (105). Ainda nessa classe de medidas, a instilação nasal com solução salina tem se mostrado efetiva em pacientes com sinusite crônica mediante a remoção de partículas e bactérias (106). Medidas que reforcem a boa higiene de indivíduos com IDP, ainda que até o momento não tenham sido demonstradas através de estudos clínicos, parecem ser de bom senso.

Outra consideração importante na questão da manutenção do bom funcionamento do sistema imunitário está relacionada ao bem-estar psicológico dos pacientes com IDP, pois esse estresse tem sido

documentado, inclusive através de uma meta-análise (107), como fator que afeta negativamente o sistema imunitário. Nesse caso, pacientes com IDP que sejam submetidos constantemente a condições estressoras serão mais suscetíveis à instabilidade do seu sistema imunitário. Medidas podem ser tomadas nesse sentido, como a terapia psicológica, massoterapia e acupuntura (52). O impacto de uma doença crônica associada ao convívio com a incerteza de infecção iminente são fontes estressoras bastante plausíveis e que necessitam de intervenção quando percebidas.

2.2 Composição e características principais da IGIV

2.2.1 Histórico

Em 1890, Emil Adolf von Behring e Kitasato provaram que o soro sanguíneo de coelhos imunizados com toxóide tetânico continha atividade contra o “veneno tetânico” (108). O experimento mostrava que o soro sanguíneo transferido dos coelhos imunizados para outros não imunizados protegiam esses últimos contra o tétano (108). Em 1901, Emil Adolf von Behring ganhou o primeiro Prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia, inclusive pela aplicação dos resultados do seu estudo em relação à difteria (108). Outra demonstração científica após essa descoberta inicial foi a de que a proteção oferecida era proporcional à quantidade de antitoxina circulante no sangue (108).

Foi rápida a difusão dessas descobertas pela Europa no final do século XIX e início do século XX, de modo que várias infecções e alergias já estavam sendo tratadas com o soro curativo, inclusive para a difteria e tétano que já tinham uso muito comum à época. Para se ter uma ideia da expansão na produção de soroterápicos, somente na Alemanha cinco companhias produziam esse imunobiológico. Além disso, a cooperação internacional também era importante: na França, Calmette trabalhava no tratamento do veneno de cobra; na Alemanha, Wolff-Eisner colaborava nas descobertas do tratamento com soroterápicos para doenças

bacterianas; na Holanda, van de Velde introduzia o tratamento com soroterápicos para a doença estafilocócicas; na Alemanha, R. Freund aplicava os mesmos conhecimentos para a infecção estreptocócica e Flexner fazia o mesmo nos EUA para a doença meningocócica (108).

Quando a produção em larga escala de soroterápicos humanos foi avançando as complicações também apareceram, como a “doença do soro”. Dessa forma, os soroterápicos passaram a ser produzidos a partir do modelo animal. A única desvantagem dos soros produzidos em animais imunizados é o fato de que há maior risco de reações anafiláticas (108).

Pela primeira vez em 1907 o pesquisador italiano Cenci utilizou soro de seres humanos convalescentes para prevenção do sarampo (108). Dois outros pesquisadores, McKhann & Chu, fizeram o mesmo experimento sendo que utilizando frações de globulinas de placenta em 1933 (108).

Os resultados da utilização desses soros ajudaram a salvar a vida de muitas pessoas no primeiro terço do século XX, particularmente crianças com difteria e soldados com tétano durante a Primeira Guerra Mundial (108). Contudo, apesar da utilização em escala mundial desses anticorpos, somente por volta de 1930 que os conhecimentos científicos acerca da composição das proteínas séricas foram completados (108).

Em 1938 surgiu a primeira publicação por parte de Karelitz & Schick mencionando a profilaxia do sarampo com frações da globulina humana de indivíduos adultos (108). Contudo, o entendimento completo acerca desse tema veio no mesmo ano após a publicação de Tiselius & Kabat e seu pioneiro trabalho com eletroforese do soro imune (108).

A partir do conhecimento científico gerado por esses autores, em 1940 foi realizado, pela primeira vez, a técnica de fracionamento do plasma humano enriquecido por imunoglobulina, através de Cohn e seu grupo de pesquisadores (108,109). Essa técnica desenvolvida por Cohn permitiu a separação das proteínas plasmáticas em frações individuais estáveis para diversas aplicações (108).

A base da técnica de fracionamento realizada por Cohn foi a utilização de baixas doses de álcool através da redução do pH e da

resistência iônica (108). Esse procedimento foi realizado em baixa temperatura para evitar contaminação e tornou possível o fracionamento em larga escala (108). O método descrito por Cohn e colaboradores foi aperfeiçoado por J.L. Oncley e, mediante o aprimoramento com algumas etapas adicionais, continua sendo um método utilizado até hoje (108).

Nos anos que se seguiram cooperações científicas foram realizadas entre Cohn e outros pesquisadores que deram início a estudos clínicos relacionados à prevenção de doenças virais (sarampo e hepatite). Nessa época, tendo em vista a escassez de sangue utilizava-se a placenta para produção dos produtos de imunoglobulina (108).

Os primeiros produtos de IGH foram produzidos no intuito de prevenir e tratar infecções como poliomielite, sarampo, caxumba, coqueluche e hepatite A (108). Com o advento das imunizações essas IGH caíram em desuso e outras foram produzidas para novas finalidades, como por exemplo, tétano, fator Rh, raiva, hepatite B e varicela. Além dessas doenças, foi criada também uma hiperimunoglobulina para vírus sincicial respiratório, que anos mais tarde foi trocada por anticorpos monoclonais para esse mesmo vírus (108).

O uso de IGH para IDP teve seu início após descrição em 1952 da XLA pelo Dr. Odgen Carr Bruton. Esse médico tinha como paciente um menino que apresentava infecções recorrentes e múltiplos episódios de sepse (108). Ao realizar exame, o soro do menino revelou ausência de anticorpos específicos (108). Ao ser tratado com IGSC o menino não teve mais episódios de sepse nem de infecções graves (108). Foi a primeira vez que num mesmo artigo era descrita uma nova doença e seu respectivo tratamento. Daí por diante, a terapia de reposição de IGH se tornou na década de 50, e ainda mais amplamente utilizada nas duas décadas seguintes, o tratamento padrão para indivíduos com hipo ou agamaglobulinemia (108).

As primeiras IGH produzidas eram compostas por IgG, IgM e variáveis níveis de IgA. Eram aplicadas intramuscularmente e havia grande preocupação com a segurança no que tange à transmissão e

patógenos, como a hepatite B (108). Contudo a administração da IGH por via intramuscular tinha grandes desvantagens: a injeção era muito dolorosa, os níveis máximos de IG sérica não eram atingidos em menos de 24 h depois da aplicação podendo ainda levar alguns dias para alcançar tais níveis e a recuperação in vivo da dose administrada era de no máximo 50% (108,110). Essas preparações de IGH não podiam ser administradas intravenosamente por causa do alto risco de eventos adversos graves, uma vez que mesmo por via intramuscular havia uma taxa de reações entre 15-25% (108).

Com a produção de novas IGH voltadas para a via intravenosa, estudos comparados com a via intramuscular demonstraram de forma inequívoca redução nas taxas de infeções agudas ou crônicas (108). Dessa forma, mediante a disparidade dos resultados, a via intramuscular caiu em desuso em detrimento dos melhores resultados demonstrados com a IGIV (108).

Considerando que as infusões realizadas com as primeiras formulações IGIV demonstravam alta incidência de eventos adversos, rapidamente a indústria começou a elaborar novas preparações com o objetivo de retirar os agregantes, responsáveis pela ativação do complemento e consequentes eventos adversos graves (108,110). Após demonstração em modelo animal, percebeu-se que soro tratado com pepsina ou tripsina diminuía a reatividade nas infusões (108,111). Com isso, teve início a produção de IGIV tratada com pepsina já na década de 60 e, já nas primeiras infusões, percebeu-se que foram bem toleradas, mas ainda apresentavam eventos adversos nos pacientes com IDP (108).

Daí, seguiu-se à produção de IGIV para pacientes com IDP modificados química e enzimaticamente (108,111). Muitas formulações foram propostas até que em 1979 foi realizado nos EUA, através do FDA e do NHLBI, um workshop internacional com a participação de mais de 200 investigadores para discutir o uso das IGIV utilizadas em pacientes IDP com foco especial na definição das características de uma IGIV ideal (108).

Nesse consenso de 1979 muito se discutiu acerca do uso da IGIV e seus eventos adversos. O que mais chamou a atenção, já naquela época, era a indicação empírica de IGIV para numerosas doenças nas diversas especialidades médicas (108).

2.2.2 Propriedades gerais

2.2.2.1 Proteção contra infecções

A atividade específica do anticorpo contido na IGIV reside na sua porção Fab e as funções secundárias residem na porção Fc dessa molécula (108). A classe e subclasse do anticorpo são determinadas pela sua porção Fc, que por sua vez, interage com receptores nas células fagocíticas facilitando a fagocitose (108). Outras funções importantes da porção Fc do anticorpo incluem dar início à cascata do sistema complemento através da ativação da via clássica e facilitar a passagem da IgG da mãe para o feto através da placenta (108).

As atividades específicas da porção Fab são cruciais para reconhecimento do antígeno e são responsáveis também pela neutralização das toxinas (108). A atividade antiviral do anticorpo também depende da porção Fab, mas pode ser muito mais potente pela molécula intacta do anticorpo (108). A eliminação das bactérias as porções Fab e metade da porção Fc da imunoglobulina (108).

2.2.2.2 Atividade imunomodulatória

Ainda que não esteja totalmente esclarecido, o efeito imunomodulatório das IGIV é reconhecido em vários estudos realizados com pacientes não somente com IDP, mas também com ITP, Guillán-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, dentre outras (108).

Para explicar a atividade imunomodulatória das IG, algumas hipóteses têm sido atribuídas, como por exemplo: a ligação das IG com componentes ativados do sistema complemento solubiliza complexos imunes inibindo sua ligação com as células-alvo; a inibição da ligação de células alvo revestidas com anticorpo para os receptores de Fc em células fagocíticas; *down-modulation* da produção de anticorpos pelas células B; *down-modulation* da interação entre células T e B; inibição da reação linfocitária mista; e favorecimento da proliferação de células mononucleares induzidas por IL-2 (108).

2.2.2.3 Modulação da inflamação

A regulação das citocinas inflamatórias e sua atividade podem ser reguladas de diferentes formas, a saber, expressão gênica, decodificação, expressão de receptores e neutralização da atividade da citocina por anticorpos ou inibidores solúveis de ligantes de citocinas (108).

Nesse caso, a IGIV tem papel importante na regulação da explosão de citocinas inflamatória mediante tanto a interação dos receptores dessas citocinas com os anticorpos presentes na IGIV como pela indução de receptores antagonistas (108). A prova disso é o efeito extremamente positivo no uso de IGIV em doenças inflamatórias graves, como a Doença de Kawasaki (108).

2.2.3 Composição, processamento e tolerabilidade

As IGIV são preparadas a partir do plasma gerado pelo agrupamento de 3.000 a 10.000 doadores saudáveis, podendo chegar a 100.000 em alguns casos (110). Considera-se que um agrupamento desse porte é suficientemente grande para conter a matriz inteira das regiões antígeno-obrigatórias dos anticorpos no soro humano normal (110). Dessa forma, se assegura uma ampla gama de anticorpos contra patógenos e

antígenos que é fundamental para a manutenção do sistema imunitário de pacientes com IDP (110).

As formulações comercialmente disponíveis são constituídas de uma alta concentração de IgG (90-98%) (112,113), cuja distribuição corresponde à do soro humano normal (110). Além dessas proteínas as IGIV contém também traços de IgA, que podem sensibilizar pacientes com deficiência dessa imunoglobulina; linfócitos CD4 e CD8, moléculas HLA, auto anticorpos e algumas citocinas (110).

O processo de produção de IGIV tem por objetivo a purificação do plasma preservando a forma monomérica da IgG e sua distribuição em subclasses (110).

Outro aspecto importante na segurança da produção da IGIV é a prevenção da transmissão de patógenos sanguíneos. Considerando que o sangue humano é potencialmente suscetível à contaminação a uma enorme variedade de patógenos sanguíneos, a IGIV é um produto que tem potencial para disseminação de infecções (110).

Nesse sentido vários processos são utilizados para maximizar a segurança da IGIV desde a triagem dos doadores antes da produção, passando pelos filtros para retenção de grandes bactérias, inativação viral por uso de métodos físico-químicos como solventes, detergentes, calor, caprilato, diminuição do pH, até o *clearence* viral por meio dos métodos de fracionamento, cromatografia e nanofiltração (114).

Dentre os fatores que influenciam diretamente na tolerabilidade da IGIV por parte dos pacientes incluem, volume total a ser infundido, osmolaridade, conteúdo de sódio, conteúdo de açúcar, conteúdo de IgA e pH.

Em relação ao volume a ser infundido, diferenças significativas ocorrem dependendo do produto utilizado. Por exemplo, a dose recomendada para paciente com IDP que finaliza um volume de 1.400 mL de uma IGIV a 10%, será de 2.800 mL caso esse mesmo paciente receba uma IGIV a 5%. O grande desafio nessa questão do volume é o manejo adequado mediante avaliação caso a caso, pois se por um lado alguns

pacientes com insuficiência renal não toleram grandes volumes, por outro alguns pacientes não toleram altas concentrações em menor volume por causa do aumento da osmolaridade da IGIV (110). Esse aumento da osmolaridade por sua vez pode levar a eventos adversos graves como insuficiência renal aguda e eventos tromboembólicos (110).

A osmolaridade da IGIV é resultado principalmente do conteúdo de sódio, açúcar e albumina (110). Se considerada que a osmolaridade fisiológica encontra-se entre 280-296 mOsm/kg de água, a osmolaridade de uma solução de IGIV podem alcançar valores maiores até do que 1.000 mOsm (110). As formulações disponíveis de IGIV no mercado que contém açúcar como estabilizador tendem a apresentar uma osmolaridade mais alta do que as formulações que usam a glicina como estabilizadora (110). Como citado no parágrafo anterior, o aumento da osmolaridade pode levar a alterações hemodinâmicas no paciente e aumenta o risco de eventos adversos (110).

O conteúdo de sódio varia em torno de 0,9% e, assim como o açúcar, interfere diretamente na osmolaridade, além de ser significativamente importante nos pacientes com hipertensão ou distúrbios renais (110).

Os estabilizadores a base de açúcares utilizados nas preparações comercialmente disponíveis de IGIV (sorbitol, glicose, sucrose) tem papel fundamental ao impedir a agregação da IgG contida na solução (110). Como descrito anteriormente, a questão da quantidade de açúcar contido na IGIV interfere diretamente na osmolaridade e o aumento na incidência de eventos adversos graves como insuficiência renal aguda, insuficiência renal e nefrose osmótica (112,115).

Em relação ao conteúdo de IgA nas formulações de IGIV, ainda que pequenos traços dessa imunoglobulina estejam presentes, há risco teórico de anafilaxia para os pacientes com IDP que tenham algum tipo de deficiência de IgA (110). Pacientes com deficiência seletiva de IgA e que tem capacidade de produzir outros anticorpos podem ter risco de produzir IgE ou IgG contra a IgA presente na IGIV, o que pode resultar em eventos

adversos graves (110). Considerando que nenhuma IGIV é isenta de IgA e que os pacientes de risco tem risco potencial de anafilaxia, embora raro, deve ser cautelosa avaliação dos pacientes de risco (110).

As IGIV disponíveis no mercado tem uma variação de pH entre 4.0 e 7.2, embora muitas tenham um pH quase neutro (entre 6,0-7,5). O objetivo de se manter o pH a níveis próximos do fisiológico é o de reduzir as reações locais no acesso venoso (110). Por outro lado, a manutenção da forma monomérica da IgG e a prevenção da agregação desses anticorpos em solução se dá somente em pH de 4,0-4,5 (110). Sendo assim, as IGIV que tem um pH próximo ao fisiológico requerem mais estabilizadores para manter a IgG intacta e pronta para o uso, o que por sua vez, aumenta o risco de eventos adversos como mencionado anteriormente (110).

2.2.4 Eventos adversos

Dentre os tipos de eventos adversos descritos que estão relacionados ao uso da IGIV destacam-se as reações inflamatórias, a transmissão de patógenos, os eventos tromboembólicos, os eventos renais e a anafilaxia (108).

Reações durante ou depois da infusão de IGIV podem ocorrer, particularmente as denominadas inflamatórias ou anafilactóides, a saber: febre, sensação de aperto no peito, calafrios, dispneia, rubor facial, sibilos, taquicardia, urticária, palpitação, rash, queda da pressão arterial e ansiedade (116,117).

Em relação à transmissão de patógenos, o vírus HIV não pode ser transmitido tendo em vista que o método de fracionamento da IGIV durante sua produção inativa esse vírus (108). Contudo, outros agentes infecciosos podem ser transmitidos através da IGIV, como o vírus da Hepatite C, porém, a utilização de métodos como a cromatografia e a utilização do pH 4,0 impedem a transmissão desse vírus (108). A utilização de métodos preventivos para transmissão de patógenos como

descrito no item 2.2.3 tem sido suficientes até o momento, remanescendo apenas o risco teórico de uma contaminação (108).

A utilização da IGIV em larga escala, particularmente nas apresentações de alta concentração, tem evidenciado aumento no caso de eventos adversos anteriormente considerados como raros (108). Nesse caso, destacam-se os eventos tromboembólicos nas infusões de IGIV alta concentração, principalmente nos pacientes considerados de risco (doenças neurológicas, polimorbidades, hipertensão, doença cardiovascular, diabetes e doença renal), mas também em pacientes com IDP que receberam dose regular (108). O mecanismo fisiopatológico para ocorrência de tais eventos não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que um deles seja o aumento na viscosidade do sangue (108). Outros fatores também foram descritos como potenciais causadores, como os anticorpos antifosfolípido contidos nas IGIV, a presença de fator XI e a infusão da IGIV em alta velocidade(108).

A insuficiência renal tem sido descrita como correlacionada à infusão de IGIV desde meados da década de 80, sendo usualmente relacionada às altas doses do tratamento (108). Apesar de não serem muito freqüentes, essas reações infligem aos pacientes com IDP morbidade importante (108). Conforme mencionado anteriormente, os mecanismos que deflagram esse processo incluem a utilização de estabilizadores como sucrose ou maltose na composição das IGIV(108).

A anafilaxia tem sido descrita principalmente como relacionada à infusão de IGIV por causa dos traços de IgA contidos nesse hemoderivado e os pacientes com deficiência seletiva de IgA que produzem anticorpos IgE e IgG contra a IgA (108).

2.2.5 Imunodeficiências Primárias indicadas para receber IGIV

De acordo com diretriz vigente publicada recentemente pela ASBAI através de especialistas no assunto (25), denominado I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com

Imunodeficiência Primária, onze IDP estão elencadas para receber IGIV com benefício cientificamente comprovado. Cabe ressaltar que esse consenso tomou por base as indicações do Comitê de Imunodeficiências Primárias da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (98). Para fins de se evitar perdas de informação, segue na íntegra as recomendações do Consenso Brasileiro (25) acerca das doenças primárias do sistema imunológico em que a terapêutica com IGIV tem benefício comprovado ou provável:

2.2.5.1 Agamaglobulinemias Congênitas (XLA e autossômicas recessivas)

Esses pacientes não possuem linfócitos B no sangue periférico e, portanto, são incapazes de produzir imunoglobulinas. A avaliação do uso de IGIV nesses pacientes demonstrou claro benefício na redução de infecções graves agudas e crônicas. Análises retrospectivas de crianças com agamaglobulinemia mostraram que o número e a gravidade das complicações infecciosas são inversamente proporcionais à dose de IGIV administrada. Quando a concentração sérica de IgG é mantida em cerca de 500 mg/dL, infecções bacterianas graves, como as pulmonares, e meningoencefalite podem ser evitadas, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevivência destes pacientes.

2.2.5.2 Imunodeficiência comum variável e outras hipogamaglobulinemias primárias

A deficiência de produção de anticorpos é definida pela redução da concentração sérica de imunoglobulinas e/ou defeito significativo na produção de anticorpos após estímulo específico. O protótipo dessa doença é a CVID que pode ser resultado de várias alterações genéticas. O tratamento destes pacientes com IGIV reduz significativamente as infecções. Esses pacientes são propensos a desenvolver pneumonias de repetição e, conseqüentemente, doença pulmonar crônica. O

reconhecimento e tratamento precoces com IGIV são fundamentais para melhorar o prognóstico do paciente. Há consenso sobre o uso de IGIV em pacientes com IDP com evidência na redução do número de pneumonias e da progressão da doença pulmonar crônica.

2.2.5.3 Síndromes de Hiper-IgM ou Defeitos de "Switch" ou mudança de classe de Imunoglobulina

Estas doenças são caracterizadas por concentrações séricas reduzidas de IgA e IgG, com produção inadequada de anticorpos após estímulo e níveis normais ou elevados de IgM. O número de linfócitos B é normal, mas os pacientes apresentam quadro clínico de infecções de repetição que se assemelham aos ocasionados por agamaglobulinemia. Existem diversos distúrbios genéticos associados aos defeitos de comutação isotípica, sendo que alguns deles se caracterizam pela presença de infecções oportunistas. O tratamento com IGIV é fundamental para a redução dos quadros infecciosos.

2.2.5.4 Deficiência de Anticorpos com concentrações normais de Imunoglobulinas

A terapia de reposição com IGIV pode ser indicada nestes casos, quando houver deficiência de resposta a antígenos (usualmente polissacarídicos) bem documentada associada a infecções graves e/ou infecções pulmonares de repetição com necessidade de antibioticoterapia e/ou risco de sequelas.

2.2.5.5 Deficiência de IgA associada à Deficiência de Subclasse de IgG

Não há indicação de uso de IGIV para pacientes com deficiência de IgA, exceto em casos nos quais há associação de deficiência de subclasse de IgG, ou melhor, quando há prejuízo na produção de anticorpos. Nesses

casos, deve-se optar por preparados com mínimas concentrações de IgA, pois a possível produção de anticorpos anti-IgA pode resultar em reações graves, principalmente se os anticorpos forem da classe IgE.

2.2.5.6 Hipogamaglobulinemia Transitória da Infância

É a causa mais comum de hipogamaglobulinemia sintomática em crianças com menos de dois anos de idade. O diagnóstico só pode ser feito de forma retrospectiva, quando os níveis de IgG alcançam valores apropriados para a idade. Em geral, a doença tem curso benigno, mas algumas crianças cursam com infecção grave e o uso de IGIV pode ser benéfico por tempo limitado.

2.2.5.7 Imunodeficiências Combinadas

Entre as IDP, as Imunodeficiências Combinadas são consideradas as mais graves, ou seja, são situações clínicas caracterizadas pelo defeito da imunidade mediada por tanto por linfócitos T como por linfócitos B. Entre elas, as Imunodeficiências Combinadas Graves (IDCG ou "SCID - *Severe Combined Immunodeficiency*"), que já somam mais de 25 variantes, constituem o fenótipo mais dramático. As células B podem estar presentes em alguns tipos de SCID, porém sem função adequada. Nestas, a imunidade adaptativa é ineficaz e o único tratamento capaz de evitar a evolução fatal do paciente é o transplante de células-tronco hematopoiéticas. A IGIV deve ser indicada imediatamente após o diagnóstico e deve ser mantida até o paciente adquirir a capacidade de produção de anticorpos. Muitas vezes, mesmo após o transplante, não há reconstituição das células B e a aplicação de IGIV não poderá ser interrompida.

2.2.5.8 Síndrome de Hiper-IgE

Pacientes com síndrome de Hiper-IgE geralmente apresentam concentrações normais de imunoglobulinas, mas alguns têm deficiência de produção de anticorpos após imunização ativa. Há pacientes com infecções respiratórias graves que podem se beneficiar com infusão de IGIV.

2.2.5.9 Síndrome de Wiskott-Aldrich

Na síndrome de Wiskott-Aldrich também há prejuízo na produção de anticorpos a antígenos proteicos e polissacarídicos e a infusão de IGIV auxilia a redução dos quadros infecciosos até a realização do tratamento definitivo, ou seja, o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

2.2.5.10 Ataxia-telangiectasia

Uma proporção significativa dos pacientes com ataxia-telangiectasia são deficientes de IgA (70%) e outros apresentam deficiências de subclasses de IgG e produção inadequada de anticorpos ao pneumococo, com infecções de repetição. As alterações da imunidade celular e humoral, quando importantes, sugerem considerar o uso de IGIV.

2.2.5.11 Síndrome de WHIM

Pacientes com síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções, mielocatexia) que receberam infusão de IGIV apresentaram melhor controle e redução dos episódios infecciosos. Atualmente tem sido reconhecido que apenas a prevenção de pneumonia ou infecções graves não é suficiente para que o paciente seja considerado "bem tratado". Tem-se dado muita atenção à manutenção de função pulmonar adequada e à qualidade de vida do paciente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Como explicitado no item 1.6 que trata da estrutura e organização da Tese, a metodologia desse trabalho está apresentada internamente em cada uma das duas unidades temáticas do capítulo de resultados e discussão.

Essa alteração no formato visa dar mais clareza ao leitor tendo em vista a natureza distinta dos dois grandes temas abordados nessa Tese. Desta forma tenta-se evitar confusão para o leitor mais interessado num ou noutro desses temas, ao tentar consultar uma metodologia única, que misturasse aspectos de consulta à legislação e de revisão sistemática de publicações científicas, ou de seguir uma descrição de resultados que agregasse tanto a análise de dispositivos legais como as recomendações técnicas nas várias fases da infusão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo estão apresentadas as duas unidades temáticas da Tese. A primeira, intitulada "*Força da evidencia utilizada para fundamentar a legislação brasileira sobre infusão de imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com imunodeficiência primária: revisão sistemática*" traz para discussão a análise da literatura científica citada nos documentos legais que regulamentam a administração IGIV e para pacientes com IDP, com vistas à adequação dos dispositivos legais vigentes frente às necessidades desses pacientes no contexto do SUS.

A segunda unidade temática intitulada "*Infusão de imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com imunodeficiência primária: revisão sistemática para elaboração de práticas para a Enfermagem*" buscou trazer uma extensa revisão sistemática nas bases de dados científicas da área de saúde, com vistas à identificação das melhores evidências disponíveis para elaboração de práticas de Enfermagem na infusão de IGIV em crianças com IDP também no contexto do SUS.

Por se tratarem de duas grandes unidades temáticas com abordagens distintas acerca do objeto da Tese, a metodologia utilizada para alcance dos objetivos propostos encontra-se descrita separadamente em cada um dos subcapítulos que abordam cada unidade temática.

4.1 Força da evidencia utilizada para fundamentar a legislação brasileira sobre infusão de imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com imunodeficiência primária: revisão sistemática

4.1.1 Considerações iniciais sobre a legislação do tratamento de IDP no contexto do SUS

As IDP compreendem um conjunto de doenças associadas ao desenvolvimento e/ou maturação anormais das células do sistema

imunitário dos seres humanos, com conseqüente aumento da susceptibilidade às infecções (3,4).

Embora as IDP sejam frequentemente descritas como doenças raras, a verdadeira incidência e prevalência dessas doenças não é conhecida, e um dos motivos para isso é a ausência de triagem desses defeitos ao nascer ou durante qualquer período de vida. As incidências e prevalências de todas as formas estimadas de IDP por estudos em mais de 40 países encontraram uma faixa que varia de 1:10.000 a 1:2.000 indivíduos (3).

Os defeitos causados por deficiência de anticorpos respondem por 50 a 60% de todas as imunodeficiências (3,13). O tratamento das IDP consiste basicamente no controle das infecções agudas e no restabelecimento da função do sistema imunitário. O primeiro é feito com esquemas especiais de antibióticos e seu alcance é limitado, porque não interfere diretamente na causa da imunodeficiência (3). O restabelecimento da função é feito, para as deficiências exclusivamente ou predominantemente de anticorpos, mediante reposição de imunoglobulina humana (IGH) em alta concentração por via parenteral (16). Em contrapartida, as imunodeficiências combinadas costumam ser tratadas com transplante de célula-tronco hematopoiética (16). Diversos estudos comprovaram a eficácia e a segurança da IGH, que se tornou o "padrão ouro" para essas situações clínicas (21,26,27). Como os defeitos de anticorpos e as deficiências combinadas podem se beneficiar da administração de imunoglobulina esse insumo é, em princípio, aplicável a mais de 50% de todas as IDP.

Os efeitos adversos relatados, raramente graves, ocorrem com certa frequência, especialmente quando não há monitorização do paciente durante a infusão (118,119).

No Brasil ainda não existem serviços totalmente adequados para tratamento de crianças com IDP, fazendo com que suas famílias enfrentem dificuldades, quer seja no acesso ao tratamento, no recebimento e conservação da IGH ou no processo de infusão em

ambiente hospitalar. Isto leva à necessidade de normatização e legislação específica para reger a indicação, distribuição e administração de IGH. Esta necessidade aumenta em função da ampliação considerável da lista de condições clínicas que podem ter indicação de tratamento com IGH, ocorrida nas últimas décadas (5).

Como a produção de IGH depende da doação de sangue para obtenção de plasma, o uso indiscriminado deste hemoderivado associado ao alto consumo no mercado mundial e a pouca quantidade relativa de doadores necessários pode de certa forma explicar a recente crise pela falta de IGH no mercado mundial no ano de 2007.

Os custos elevados e a multiplicidade de indicações de uso com fundamentação muito heterogênea são fatores importantes no desenvolvimento de uma indústria nacional e na elaboração de normas a respeito. Dados de uma análise global sobre o uso de IGH mostraram uma evolução vertiginosa nas indicações para o produto na quantidade produzida e na quantidade consumida no período de 1984 a 2010, com projeções de demanda para 2012 da ordem de 100,79 milhões de gramas de IGH (118); comparativamente, o Brasil é um pequeno consumidor, com consumo estimado é de 0,3-0,6 Kg/100.000 habitantes/ano (2).

Pelo consumo limitado e pela falta de capacidade de processamento de plasma para gerar IGH, o Brasil continua importando o insumo a preços muito elevados no mercado internacional. Esta situação reforça ainda mais a necessidade de uma normatização adequada para permitir o acesso dos pacientes com indicações consolidadas em prioridade aos estoques de insumo importado de alto custo.

Vários países têm procurado estabelecer *guidelines* para indicação no uso das IGH (4,120). No Brasil as diretrizes governamentais exemplificadas na consulta pública (COP) nº 36 de 20 de maio de 2004, expedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (MS/ANVISA), distinguem as indicações para uso de IGIV entre formais, experimentais, aceitáveis e não fundamentadas (121). As IDP por

sua vez estão entre as doenças e condições clínicas classificadas como indicação formal.

O acesso a IG depende da indicação, seguida do cadastramento dos pacientes nas secretarias de saúde e da entrega do insumo que deve ainda ser levado até o ambiente de infusão em um hospital. Por falta de uma diretriz geral sobre o acesso a IGH ocorrem casos em que o medicamento é entregue a família e guardado em casa, sem controle das condições de transporte e armazenamento, o que evidentemente põe em risco a qualidade do tratamento.

Esses esforços têm sido traduzidos na emissão de dispositivos legais (consultas públicas e portarias) que determinam as prioridades no uso da imunoglobulina venosa, bem como a melhor forma de ser utilizada para o tratamento das mais diversas doenças. Ao serem avaliados os principais documentos legais encontrados, percebeu-se a necessidade de uma avaliação pormenorizada dos artigos citados e seus respectivos níveis de evidência.

Essa primeira unidade temática teve como propósito alcançar o primeiro objetivo da Tese, mediante a realização de uma busca sistemática nas bases legais que regulamentam o uso de IGH para pacientes com IDP no Brasil, com vistas ao mapeamento do processo de construção das bases legais que norteiam o tratamento de IDP com IGH para o sistema de saúde brasileiro. Essa unidade temática teve ainda como propósito alcançar o segundo objetivo da Tese, mediante e análise da adequação dos dispositivos legais encontrados frente às necessidades de infusão de IGH para pacientes com IDP, no contexto do SUS.

4.1.2 Metodologia aplicada à revisão da legislação de tratamento de IDP com IGIV

Para análise sistemática da literatura científica citada nos documentos legais que definem a regulamentação da administração IGIV e para pacientes com IDP, foi realizada uma busca eletrônica no período

de 1970 a 2010^{**} nas seguintes bases de dados governamentais: Saúde Legis (base de dados sobre a legislação em saúde da esfera federal do SUS), Imprensa Nacional (portal da publicação dos atos oficiais do Governo), LexML (rede de informação legislativa e jurídica que reúne leis, decretos, acórdãos, sumulas, projetos de lei e outros documentos das três esferas federal, estadual e municipal dos três poderes – Executivos, Legislativo e Judiciário brasileiro), SICON (portal de legislação do Senado Federal), Base da Legislação Federal (base de dados que reúne atos de hierarquia superior da legislação federal brasileira) e ANS (base de dados de legislação da Agencia Nacional de Saúde Suplementar). Nas bases pesquisadas foram buscados os seguintes tipos de documentos: atos, instruções, deliberações, consultas públicas, normas, ordens, portarias, protocolos, recomendações, resoluções, regimentos, rotinas, súmulas, acórdãos, leis, projetos e decretos. Com o objetivo de ser o mais abrangente possível foi escolhido como descritores de assunto para busca nessas bases as palavras “imunoglobulinas” e “imunodeficiências primárias”. A seleção inicial foi realizada pela análise dos títulos e respectivas ementas para saber a adequação do conteúdo dos mesmos ao tema da pesquisa.

Critérios de inclusão: foram incluídos todos os documentos que possuíam qualquer relação com a administração de imunoglobulina em pacientes com imunodeficiência primária e apresentavam bibliografia científica de apoio. Dos documentos que foram qualificados como pertinentes, partiu-se para a análise das referências científicas que dão apoio ao respectivo documento. Essas referências foram analisadas e qualificadas frente ao quadro de níveis de evidência e grau de recomendação do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE* (122), disponível no ANEXO C.

^{**} O período estabelecido para essa busca teve como marco inicial o ano de 1970 tendo em vista que no início dessa década foi publicado um dos primeiros documentos relacionados ao uso de imunoglobulina humana pelo Ministério da Saúde através da então Comissão Nacional de Hemoterapia. O ano de 2010 foi escolhido como encerramento das buscas para que as informações utilizadas nessa Tese fossem as mais atualizadas.

Esse quadro foi elaborado pelo *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*^{§§} e é recomendado tanto pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) através do "*Projeto Diretrizes*"^{***}, como também pelo próprio MS brasileiro através de publicação que orienta a elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (123).

Critérios de exclusão: foram excluídos documentos que não estavam relacionados com IGH e IDP, ou que tratavam exclusivamente de assuntos de aquisição desses hemoderivados, tabelas de preço do SUS ou constituição de comissões de apoio à produção ou licitação para compra de IGH, dentre outros temas semelhantes.

4.1.3 Resultados da revisão da legislação de tratamento de IDP com IGIV

Foram identificadas na base de dados Saúde *Legis* 5 consultas públicas (COP), 3 resoluções (RES) e 9 portarias (PRT); na base de dados da Imprensa Nacional foram encontrados 885 documentos legais dos mais variados; na base de dados LexML foi encontrado 1 projeto de lei; nas bases de Legislação Federal do Brasil e do Senado (SICON) e da ANS não foram encontrados documentos. Ao todo, foram recuperados pelos mecanismos de busca 903 documentos.

4.1.3.1 Seleção dos documentos

Numa primeira análise pelos títulos dos documentos legais, foram excluídos 885 itens, por se enquadrarem no critério de exclusão, como

^{§§} "*Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*". Disponível em: <http://www.cebm.net/?o=1116>. Esse documento foi elaborado por Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes desde novembro de 1998 e atualizado em março de 2009 por Jeremy Howick.

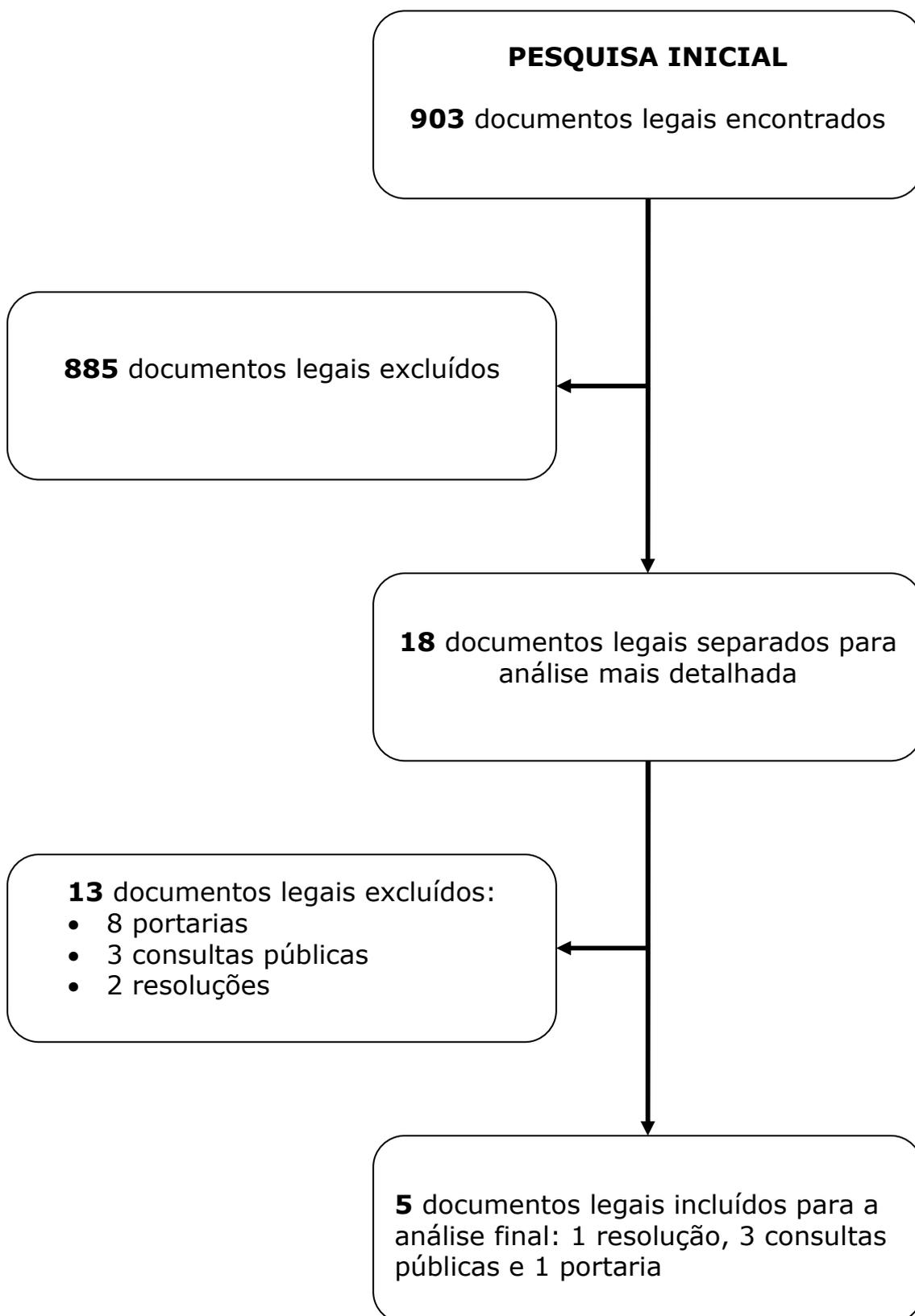
^{***} Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina, também com o objetivo de auxiliar na decisão médica e, conseqüentemente, aperfeiçoar o cuidado aos pacientes, desencadearam um processo junto às Sociedades de Especialidade para a elaboração de Diretrizes Médicas baseadas nas evidências científicas disponíveis na atualidade. A esse processo foi dado o nome de "Projeto Diretrizes". Esse projeto teve início a partir de um encontro realizado em dezembro de 1999, em Brasília, reunindo toda a diretoria da AMB e conselheiros federais do CFM, mas efetivamente, o trabalho teve início em outubro de 2000 e em dezembro os primeiros resultados começaram a surgir, com a entrega das primeiras diretrizes. Em menos de um ano foram apresentadas 40 diretrizes e que em 2008 já contava com 280 diretrizes.

outros tipos de imunoglobulina, registro de nomes comerciais, expedição de certificado de boas práticas para insumos e linha de produção, dentre outros.

Dos 18 documentos legais separados para análise mais detalhada, ainda foram excluídas 8 portarias, 3 consultas públicas e 2 resoluções por também se enquadrarem nos critérios de exclusão. Das 8 portarias excluídas, 4 estavam relacionadas com tabelas de preço e procedimentos do SUS; 2 relacionadas ao uso de IGH para outras doenças (Guillán-Barré e Hepatite B); 2 relacionadas à constituição de comissões de apoio à produção ou licitação de compra de IGH. Das 3 *consultas públicas* excluídas, todas estavam relacionadas com o tratamento de outras doenças (Guillán-Barré, Aplasia Medular e Hepatite B). Das 2 *resoluções* excluídas, ambas estavam relacionadas com a determinação de comercialização de um determinado lote de IGH.

A Figura 2 mostra o processo de seleção dos documentos legais recuperados após a busca nas bases de dados eletrônicas legais do governo brasileiro.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos documentos



Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

No Quadro 1 é apresentada a síntese com os dispositivos legais selecionados, aonde descrevemos o tipo, data, órgão responsável, ementa, competências e validade de cada publicação governamental.

Quadro 1 - Dispositivos legais selecionados na revisão sistemática

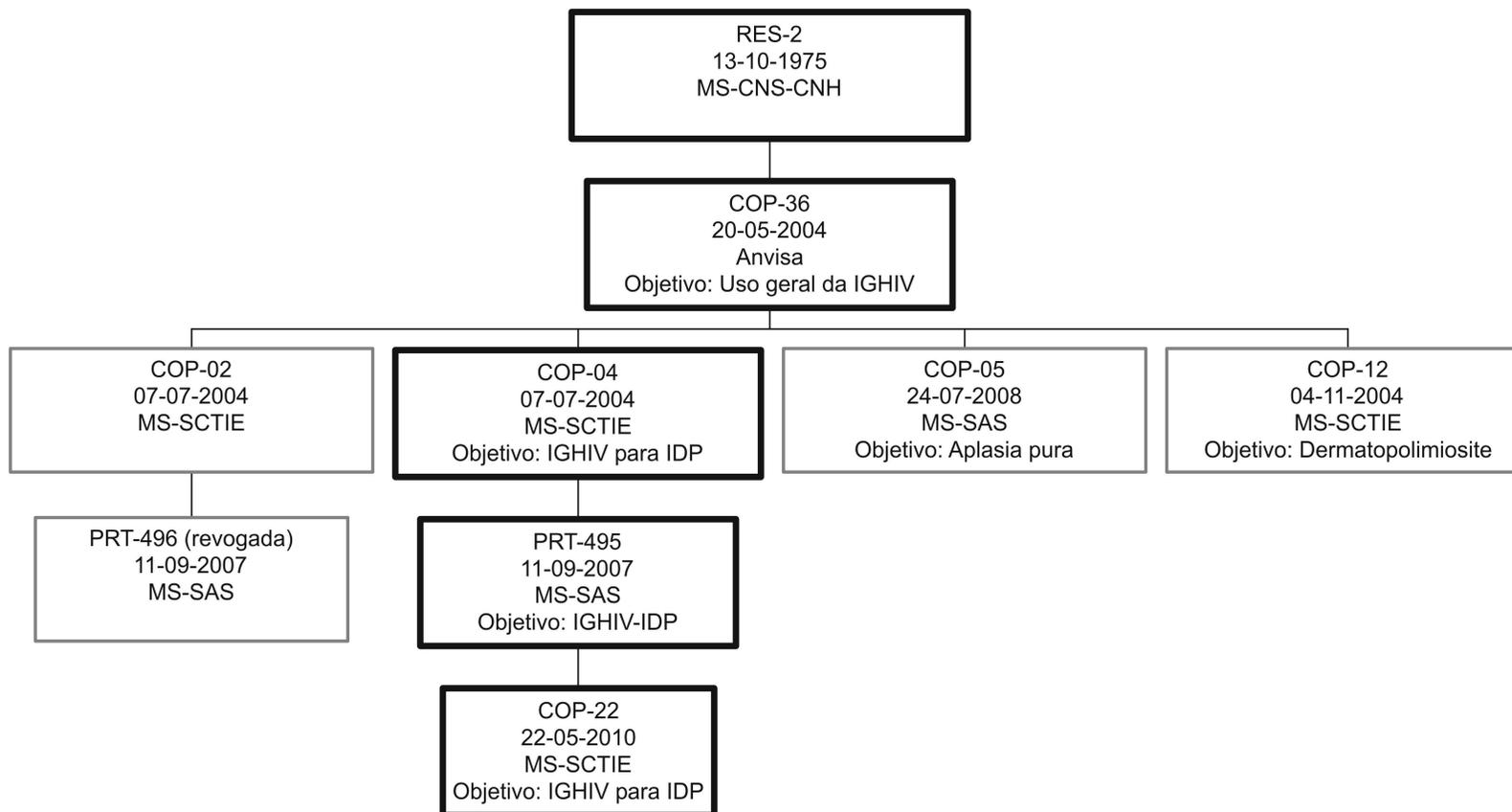
Tipo de Norma	Data da Publicação	Responsável pela publicação	Ementa	Pressupostos
RES-2	13 de outubro de 1975	MS-CNH	Dispõe sobre a IG normal fabricada e/ou distribuída no Brasil. Determina critérios (nomenclatura, definição, matéria-prima, apresentação, preparação, controle de qualidade, conservação, validade, rotulagem, amostras, bula) para produção da IG normal fabricada e/ou distribuída no Brasil	Competência da Comissão Nacional de Hemoterapia em baixar resolução dispondo sobre critérios de matéria de competência dessa comissão
COP-36	20 de maio de 2004	MS-ANVISA	Consulta com prazo de 30 dias para envio de críticas e sugestões relativas à proposta de uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que aprova diretrizes para o uso de IG	(1) Competência da Diretoria Colegiada para analisar, discutir, decidir e editar normas sobre matérias de sua competência; (2) Editar atos normativos e ordinários da Diretoria Colegiada da ANVISA expressos sob a forma de Consulta Pública (decisões que submetem documento ou assunto a comentários e sugestões do público geral)
COP-04	7 de julho de 2004	MS-SCTIE	Consulta com prazo de 60 dias para envio de sugestões fundamentadas relativas às propostas PCDT para tratamento da IDP com defeitos de anticorpos. No período da consulta e até publicação da versão final, Secretarias de Saúde dos estados, Distrito Federal e municípios deverão utilizar o protocolo submetido para regular dispensação da IG	(1) Necessidade de estabelecer PCDT para tratamento da IDP com defeitos de anticorpos; (2) Protocolos estabelecidos pelo consenso técnico e científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, respaldados por estudos clínicos de fase 3, meta-análises de ensaios clínicos nacionais e/ou internacionais

PRT-495	11 de setembro de 2007	MS-SAS	Aprova o PCDT para uso de IG em pacientes com IDP com predominância de defeitos de anticorpos	<p>(1) Importância do papel dos PCDT para melhoria da qualidade da atenção à saúde, prescrição segura e eficaz, democratização do conhecimento, aperfeiçoamento da educação continuada, melhoria da qualidade da informação prestada aos pacientes; (2) Necessidade de estabelecer protocolos que contenham critérios de diagnóstico e tratamento racionalizando dispensação dos medicamentos preconizados, regulamentando suas indicações e esquemas terapêuticos além de estabelecer mecanismos de acompanhamento de uso e de resultados; (3) Baseada na COP-04/2004; (4) Sugestões apresentadas ao MS na COP-04/2004</p>
COP-22	22 de maio de 2010	MS-SAS	Consulta pública com prazo de 30 dias para envio de sugestões devidamente fundamentadas relativas ao PCDT para tratamento da IDP com defeitos de anticorpos, anexo a essa consulta. O Departamento de Atenção Especializada, da SAS coordena a avaliação das proposições apresentadas, elaborando a versão final consolidada do protocolo ora submetido à Consulta para que, findo o prazo estabelecido seja aprovado e publicado através de Portaria específica, passando a vigorar em todo o território nacional	<p>(1) Importância do papel dos PCDT para melhoria da qualidade da atenção à saúde, prescrição segura e eficaz, atualização e democratização do conhecimento, melhoria da qualidade da informação prestada; (2) Necessidade de se estabelecer critérios de diagnóstico e tratamento de enfermidades e promover uso racional dos medicamentos; (3) PCDT são resultado de consenso técnico-científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia; (4) Necessidade de estabelecer mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados; (5) Necessidade de atualizar o protocolo estabelecido pela PRT-495; (6) Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, aprova roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT</p>

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

A Figura 3 apresenta de uma maneira temporal a cronologia da documentação selecionada: uma resolução, três consultas públicas e uma portaria.

Figura 3 - Cronologia dos dispositivos legais relacionados à infusão de IGIV



Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

4.1.3.2 Descrição dos documentos selecionados

- **Resolução nº2 de 13/10/1975** (124)

O primeiro documento encontrado é a RES nº 2 de 13 de outubro de 1975 (124), expedida pela Comissão Nacional de Hemoterapia do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (MS/CNS/CNH) que dispõe sobre a fabricação e distribuição de IGH no Brasil e não apresenta nenhuma referência científica de apoio.

- **Consulta Pública nº 36 de 20/05/2004** (125)

Vinte e nove anos mais tarde, foi publicada a COP nº 36 de 20 de maio de 2004 (125), expedida pela ANVISA com o objetivo de receber críticas e sugestões relativas à proposta de resolução que aprovaria as diretrizes para o uso de imunoglobulinas no território nacional. De uma maneira abrangente, esse documento classifica as indicações de uso em vários níveis (indicações formais, aceitáveis, experimentais, não fundamentadas) conforme apresentado no APÊNDICE A. Essa consulta não exigiu que as contribuições fossem fundamentadas em literatura científica dentro dos moldes de medicina baseada em evidências, *i.e.*, ensaios clínicos de fase III e meta-análises.

- **Consulta Pública nº 4 de 07/07/2004** (126)

O próximo documento legal publicado foi a COP nº 4 de 07 de julho de 2004 (126), expedida pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (MS/SCTIE), lançada dois meses depois da COP-36/2004(125), com o objetivo de estabelecer PCDT para tratamento das IDP com predominância de defeitos de anticorpos. Este documento já traz instruções da necessidade desses PCDT serem estabelecidos a partir de consenso técnico e científico, baseados na metodologia da Medicina Baseada em Evidências (MBE), aceitando as recomendações vindas de estudos clínicos de fase III, meta-análises de ensaios clínicos nacionais e/ou internacionais.

- **Portaria nº 495 de 11/09/2007** (127)

O próximo documento publicado foi a PRT nº 495 de 11 de setembro de 2007(127), expedida pela SAS do MS que aprovou o PCDT para IDP com predominância defeitos de anticorpos, após a consideração da COP-04/2004 (126).

- **Consulta Pública nº 22 de 10/05/2010** (128)

O quarto e último documento publicado foi a COP nº 22 de 10 de maio de 2010 (128), expedida pela SCTIE para PCDT nas IDP. Esse último teve como objetivo submeter à consulta pública o conteúdo da PRT-495/2007 (127), no sentido de atualizá-lo. Esse documento aceitou apenas sugestões fundamentadas em estudos clínicos de fase III, realizados no Brasil ou exterior; e meta-análises de ensaios clínicos.

4.1.4 Análise da legislação de tratamento de IDP com IGIV sob a ótica da força de evidência

A Figura 3 mostra que após a COP-36/2004 (125), os desdobramentos relacionados a algumas das diversas indicações, seja em qualquer nível de classificação, foram muito poucos. Dois meses depois foi colocado em consulta pública o PCDT para IDP e Guillan-Barré, essas duas consultas evoluíram para a publicação de portarias, sendo que a de Guillan-Barré foi revogada logo em seguida. Duas outras consultas públicas foram também apresentadas, uma delas quatro meses depois, coordenada pela SCTIE direcionada para dermatopolimiosite, fazendo parte da classificação de indicações aceitáveis; e a outra quatro anos depois, coordenada SAS e direcionada para pacientes com aplasia pura, fazendo parte da classificação de indicações não-fundamentadas. Não se encontrou nenhum documento posterior sobre o resultado dessas duas consultas.

De todas as doenças mencionadas na COP-36/2004 (125) que ordena o uso de IGH no SUS, a única que evoluiu para publicação de uma portaria (127) (PRT-495/2007) que aprova os PCDT para uso de IGIV foi a IDP para deficiência de anticorpos, e que atualmente se encontra em nova consulta pública.

4.1.4.1 Níveis de evidência das referências encontradas nos dispositivos legais

A análise dos níveis de evidência e graus de recomendações das referências científicas que deram embasamento para os dispositivos legais selecionados os seguintes resultados:

- **Consulta Pública nº 36 de 20/05/2004 (125)**

A COP-36/2004(125) se apoiou em 180 referências relacionadas ao tratamento com IGH e seus eventos adversos. As referências sobre IDP representaram 1,11 % (n=2), sobre IGH representou 6,67% (n=12) e sobre complicações e efeitos colaterais 12,78% (n=23). A Tabela 1 apresenta mais detalhadamente a distribuição das referências em relação às patologias abordadas nessa consulta pública.

Analisando as duas únicas referências selecionadas para embasar as IDP na COP-36/2004(125), percebemos que o primeiro artigo (3) é uma revisão classificada com grau de recomendação D e nível de evidencia 5. Contudo, é importante notar que a mesma se trata de uma revisão publicada no *New England Journal of. Medicine* (fator de impacto ISI de 47,050) por uma das autoras pioneira no estudo das IDP. Sua revisão tem o cuidado em se basear no estabelecimento de critérios da OMS, abordando desde como deve ser preparada a IGH, o controle de qualidade, principalmente para o rastreamento de agentes infeccioso, a utilização de uso nas IDP, suas contraindicações, efeitos colaterais. Essa publicação chama atenção para o desenvolvimento de uma preparação

segura e efetiva de IGIV que representa o principal avanço no tratamento dos pacientes com deficiências severas de anticorpos.

Tabela 1 - Distribuição das referências em relação às patologias abordadas na COP-36/2004 (125)

Tema da Referência	n	%
Síndrome de antifosfolípido durante gestação	8	4.44
Alergia	4	2.22
Leucemia linfocítica crônica de célula-B	2	1.11
Anemia de <i>Blackfan-Diamond</i>	3	1.67
Síndrome da fadiga crônica	1	0.56
Fibrose cística	1	0.56
Imunodeficiência	2	1.11
Doenças autoimunes localizadas e sistêmicas	55	30.56
Síndrome estreptocócica tóxica	1	0.56
Doenças infecciosas sistêmicas	8	4.44
Necrólise tóxica epidérmica	6	3.33
Transplante	7	3.89
Doenças neurológicas e do SNC	29	16.11
Infecção viral	15	8.33
Vasculite	3	1.67
Imunoglobulina intravenosa	12	6.67
Complicações e efeitos colaterais	23	12.78
TOTAL	180	100

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

O segundo artigo (129), também sendo classificado como D-5 trata da prevenção de infecções em pacientes imunodeprimidos por vários fatores (AIDS, transplante, câncer) usando IGIV e foi publicado no *Annual*

Review of Medicine (fator de impacto ISI de 9,940) por pesquisadores ligados à principal companhia farmacêutica americana que fabrica IGIV.

- **Consulta Pública nº 4 de 07/07/2004** (126), **Portaria nº 495 de 11/09/2007** (127) e **Consulta Pública nº 22 de 22/05/2010** (128)

Ao analisarmos conjuntamente os documentos legais que dispõem especificamente do tratamento das IDP com IGIV [COP-4/2004 (126), a PRT-495/2007 (127) e a COP-22/2010 (128)] percebe-se que havia muita sobreposição de referências científicas, apesar dos seis anos de diferença entre o primeiro e o último dispositivo legal.

A COP-22/2004 (128) possui um total de 40 referências, a PRT-495/2007 (127) possui 41 e a COP-4/2010 (126) possui 40, o que, excluídas as referências repetidas (superposições), totalizou 44 referências não repetidas.

Tomando como base de comparação a COP-22/2004 (128), foi encontrada uma sobreposição de suas referências em 90,2% (n= 37) dos artigos contidos na PRT-495 (127), sendo que houve a inclusão de um artigo (130) na COP-22/2004 (128) e a exclusão de três referências (131-133) contidas na PRT-495/2007 (127).

Comparando a COP-22/2004 (128) com a COP-4/2010 (126), foi encontrada uma sobreposição de suas referências em 90%, sendo que houve a inclusão na COP-22/2004 (128) de dois artigos (130,134). Houve também a exclusão de quatro referências (131-133,135) contidas na PRT-495/2007 (127).

Comparando a PRT-495/2007(127) com a COP-04/2010(126), encontramos uma sobreposição de suas referências em 97,5%, sendo que houve a inclusão na PRT-495/2007(127) de um artigo(136).

Ao analisar o conteúdo temático através do título e resumo, foram organizados 5 grandes grupos de artigos distribuídos pelos seguintes temas: IDP; administração de IGIV em pacientes com IDP; administração de IGSC em pacientes com IDP; administração de IGSC e IGIV em

pacientes com IDP; e, administração de IGIV em pacientes com HIV, como pode ser visualizado no Quadro 2.

Na análise das referências do Quadro 2, encontra-se uma revisão que versa sobre administração terapêutica de IGIV. Foram identificados 15 artigos sobre administração de IGIV em pacientes com IDP, sendo destes, 12 diretamente relacionados aos pacientes que têm deficiência de anticorpos. Foram encontrados ainda 22 artigos que versavam sobre IDP, suas classificações, descrições dos diferentes tipos de IDP e alguns versando sobre diagnóstico e tratamento de uma maneira geral.

Quadro 2 – Distribuição das referências analisadas por categoria temática

Tema	Artigos publicados
Imunodeficiências Primárias	Fasth(137) 1982 Morell(138) 1990 Shackelford(139) <i>et al.</i> 1990 Spickett(140) <i>et al.</i> 1991 Rosen(141) <i>et al.</i> 1992 Chapel(142) 1994 Rosen(143) <i>et al.</i> 1984 Rosen(4) <i>et al.</i> 1995 Grumach(5) <i>et al.</i> 1997 Matamoros(144) <i>et al.</i> 1997 Noroski & Shearer(1) 1998 IUIS <i>Scientific Group</i> (145) 1999 Alzueta(146) <i>et al.</i> 2001 Ballow(147) 2002 Conley(148) 2001 Llambí(149) <i>et al.</i> 2001 Rodríguez(120) <i>et al.</i> 2001 Bonilla & Geha(2) 2003 Folds & Schmitz(150) 2003 <i>Gene Clinics</i> (151) 2003 Kishiyama & Adelman(152) 2003 <i>OMIM: On Line Mendelian Inheritance in Man</i> (153) 2003 Bonilla(6) <i>et al.</i> 2005 Notarangelo(154) 2010
Uso de IGIV em pacientes IDP	Nolte(155) <i>et al.</i> 1979 Ammann(156) <i>et al.</i> 1982 Cunningham-Rundles(157) <i>et al.</i> 1984

	Pirofsky(116) 1984 Roifman(158) <i>et al.</i> 1985 Roifman(159) <i>et al.</i> 1987 Knutsen(160) 1989 Söderström(161) <i>et al.</i> 1991 Liese(162) <i>et al.</i> 1992 Haeney(163) 1994 Pruzanski(164) <i>et al.</i> 1996 Eijkhout(165) <i>et al.</i> 2001 Busse(166) <i>et al.</i> 2002 Tellier & Mouthon(167) 2003 Berger(168) 2008 Abdou(130) <i>et al.</i> 2009
Uso de IGSC em pacientes IDP	Gardulf(132) <i>et al.</i> 1995
Uso de IGIV e SCIG em pacientes IDP	Chapel (133) <i>et al.</i> 2000
Uso de IGIV em pacientes HIV	<i>National Institute of Child Health</i> (169) 1991 Mofenson(170) <i>et al</i> 1992

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

A partir daí, foi submetida à avaliação da força da evidência científica de todas essas referências que apoiam as resoluções das consultas públicas e portarias que normatizam a administração de IGIV em pacientes com IDP (Quadro 3).

Quadro 3 - Grau de recomendação e nível de evidência científica das referências contidas nas resoluções das consultas públicas e portarias que normatizam a administração de IGIV em pacientes com IDP

Autor e publicação	Desenho da pesquisa	Seleção	n	Nome do artigo	Recomendação	Nível de evidência
Fasth 1982 (137) - artigo	Estudo ecológico	Inquérito nacional de crianças IDP sintomáticas por 6 anos	174	<i>Primary immunodeficiency in Sweden: cases among children 1974-1979</i>	B	2C
Rosen <i>et al</i> 1984 (143) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>The primary immunodeficiencies</i>	D	5
Morell 1990 (138) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>IgG subclass deficiency: a personal viewpoint</i>	D	5
Shackelford <i>et al</i> 1990 (139) - artigo	Estudo caso-controle individual	11 crianças com concentração subnormal de IG foram selecionadas de 575 normais e pareados com 2 controles	33	<i>Clinical and immunologic characteristics of healthy children of subnormal serum concentrations of IgG2</i>	B	3B
Spickett <i>et al</i> 1991 (140)- artigo	Opinião de especialista		-	<i>Primary antibody deficiency in adults</i>	D	5
Rosen <i>et al</i> 1992 (141)- artigo	Opinião de especialista		-	<i>Primary immunodeficiency diseases - Report of a WHO scientific group</i>	D	5
Chapel 1994 (142) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies</i>	D	5
Rosen <i>et al</i> 1995 (4) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>The primary immunodeficiencies</i>	D	5
Grumach <i>et al</i> 1997 (5) - artigo	Estudo de coorte prospectiva com bom seguimento	166 pacientes com diagnóstico de IDP foram registrados entre 1981 e 1996	166	<i>Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years</i>	A	1B
Matamoros <i>et al</i> 1997 (144) - artigo	Estudo ecológico	Registro nacional para IDP realizado em hospitais espanhóis entre 1980-1995	1069	<i>Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults</i>	B	2C
Noroski & Shearer 1998 (1) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory</i>	D	5
IUIS Scientific Group 1999 (145) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee</i>	D	5
Alzqueta <i>et al</i> 2001 (146) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Inmunodeficiencia variable común. Revisión</i>	D	5
Ballow 2002 (147) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency</i>	D	5
Conley 2001 (148) - livro	Opinião de especialista	Capítulo de livro	-	<i>Antibody deficiencies</i>	D	5

Autor e publicação	Desenho da pesquisa	Seleção	n	Nome do artigo	Recomendação	Nível de evidência
Llambí <i>et al</i> 2001 (149) - artigo	Estudo ecológico	Registro nacional para IDP realizado em hospitais espanhóis entre 1993-2001	2050	<i>Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP)</i>	B	2C
Rodríguez <i>et al</i> 2001 (120) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Diagnostico molecular de inmunodeficiencias primarias</i>	D	5
Bonilla & Geha 2003 (2) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>12. Primary immunodeficiency diseases</i>	D	5
Folds & Schmitz 2003 (150) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Clinical and laboratory assessment of immunity</i>	D	5
Gene Clinics 2003 (151) - website	Opinião de especialista	Descrições de doenças revisadas por especialistas e autoridades	-	<i>Gene Clinics</i>	D	5
Kishiyama & Adelman 2003 (152) - livro	Opinião de especialista	Capítulo de livro	-	<i>Allergic & Immunologic Disorders</i>	D	5
OMIM (NCBI) 2003 (153) - website	Opinião de especialista	Compêndio de genes humanos e fenótipos genéticos revisados por especialistas e autoridades	-	<i>OMIM: On Line Mendelian Inheritance in Man</i>	D	5
Bonilla <i>et al</i> 2005 (6) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency</i>	D	5
Notarangelo 2010 (154) - artigo	Opinião de especialista		-	<i>Primary immunodeficiencies</i>	D	5
Nolte <i>et al</i> 1979 (155) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Pacientes com IDP randomizados para receber IG intramuscular ou intravenosa	20	<i>Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency</i>	A	1B
Ammann <i>et al</i> 1982 (156) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Estudo <i>crossover</i> com paciente IDP tratados tanto com ISG ou MISG e não tratados com outra preparação	34	<i>Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial</i>	A	1B
Cunningham-Rundles <i>et al</i> 1984 (157) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Pacientes IDP tratados com IGIV a cada 3 semanas e comparados com resultados clínicos de tratamentos prévios	21	<i>Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease</i>	A	1B
Pirofsky 1984 (116) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Pacientes com Hipogamaglobulinemia tratados com IGIV e monitorados para níveis séricos de IgG, terapêutica e efeitos colaterais	30	<i>Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia</i>	A	1B

Autor e publicação	Desenho da pesquisa	Seleção	n	Nome do artigo	Recomendação	Nível de evidência
Roifman <i>et al</i> 1985 (158) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Pacientes com Hipogamaglobulinemia tratados com IGIV e monitorados para níveis séricos de IgG, terapêutica e efeitos colaterais	7	<i>Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease</i>	A	1B
Roifman <i>et al</i> 1987 (159) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Pacientes com Hipogamaglobulinemia e doença pulmonar crônica tratados com diferentes doses de IGIV	12	<i>High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease</i>	A	1B
Knutsen 1989 (160) - artigo	Série de casos	Descrição de crianças com infecções recorrentes e deficiência de resposta de anticorpo para antígenos polissacarídicos	13	<i>Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin</i>	C	4
Söderström <i>et al</i> 1991 (161) - artigo	Estudo de coorte histórica	Inquérito de doadores de sangue saudáveis e pacientes IDP utilizando questionário para comparar diferença na susceptibilidade a infecções	197	<i>Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency</i>	B	2B
Liese <i>et al</i> 1992 (162) - artigo	Estudo de coorte individual	Pacientes com agamaglobulinemia ligada ao X receberam IG entre 1965-1990 e foram analisados para resultados em longo prazo de dose-dependência relacionados a complicações infecciosas	29	<i>High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia</i>	B	2B
Haeney 1994 (163) - artigo	Opinião de especialista	Revisão	-	<i>Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency</i>	D	5
Pruzanski <i>et al</i> 1996 (164) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Avaliação da eficácia clínica de 3 dosagens de IGIV para prevenção de infecções em adultos com imunodeficiência comum variável	21	<i>Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency</i>	A	1B
Eijkhout <i>et al</i> 2001 (165) - artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Pacientes com Hipogamaglobulinemia foram randomizados para receber diferentes doses de IG e monitorados para infecções recorrentes	41	<i>The effect of two different dosages on intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia</i>	A	1B

Autor e publicação	Desenho da pesquisa	Seleção	n	Nome do artigo	Recomendação	Nível de evidência
Busse <i>et al</i> 2002 (166) – artigo	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos	Entrevistas e revisões de prontuário de pacientes CVID realizada para investigar episódios de pneumonia antes e depois do tratamento com IG	280	<i>Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency</i>	B	2B
Tellier & Mouthon 2003 (167) – artigo	Opinião de especialista	Revisão	-	<i>Les indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses</i>	D	5
Berger 2008 (168) – livro	Opinião de especialista	Capítulo de livro	-	<i>Use of immune globulin in primary immunodeficiency</i>	D	5
Abdou <i>et al</i> 2009 (130) – artigo	Observação de Evoluções Clínicas (“Outcomes” Research)	Pacientes IDP receberam infusões de IGIV ⁺⁺ e foram estudados acerca da qualidade de vida, infecções, necessidade e antibióticos, hospitalizações, e níveis de IgG sérica	10	<i>Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults</i>	B	2C
Gardulf <i>et al</i> 1995 (132) – artigo	Análise baseada em custos ou alternativas clinicamente sensíveis; estudo único	Pacientes IDP receberam IGSC domiciliar e foram monitorados para níveis séricos de IG, reações adversas e custos	165	<i>Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs</i>	B	2B
Chapel <i>et al</i> 2000 (133) – artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Pacientes IDP randomizados para receber tanto SC ou IGIV e monitorados para infecções e reações adversas	40	<i>The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy</i>	A	1B
National Institute of Child Health 1991 (169) – artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Crianças HIV randomizadas para receber IGIV ou placebo e monitoradas para infecções	372	<i>Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection</i>	A	1B
Mofenson <i>et al</i> 1992 (170) – artigo	EC controlado randomizado com IC estreito	Crianças HIV randomizadas para receber IVIG ou placebo e monitoradas para infecções	376	<i>Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of 0.20 x 10(9)/L or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group</i>	A	1B

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

Em relação à análise do grau de recomendação e nível de evidência das 44 referências citadas nos dispositivos legais selecionados, 12 (27,3%) foram classificadas como A-1B; 4 (9,1%) foram classificadas como B-2B; 4 (9,1%) foram classificadas como B-2C; 1 (2,3%) foi classificada como B-2C; 1 (2,3%) foi classificada como C-4 e 22 (50%) foram classificadas como D-5.

A maioria (50%) das referências classificadas era composta de opinião de especialistas publicadas na forma de revisões. Aproximadamente $\frac{1}{4}$ dos estudos (27,3%) foram compostos por pesquisas classificadas com muito bom nível de evidência científica, como: ensaios clínicos controlados randomizados com intervalo de confiança estreito; *coortes* desde o início da doença, com perda menor que 20%; critérios prognósticos validados numa única população; *coortes* validadas com bom padrão de referência; critérios diagnósticos testados num único centro clínico; e estudos de *coorte* com poucas perdas.

Oito estudos foram classificados com bom nível de evidência, sendo 4 (9,1%) *coortes* históricas e mais 4 (9,1%) estudos do tipo observações de resultados terapêuticos (*outcomes research*) ou de estudos ecológicos. Ainda nessa categoria de evidência 1 estudo (2,3%) do tipo caso-controle individual foi encontrado.

No nível intermediário de evidência foi encontrado apenas 1 estudo (2,3%), do tipo série de casos.

4.1.5 Discussão da legislação de tratamento de IDP com IGIV sob a ótica do sistema de saúde brasileiro

É importante destacar em relação às revisões que, apesar de não serem sistemáticas, algumas delas foram realizadas por grandes grupos de especialistas internacionais, numa força tarefa conjunta. Dentre esses se destaca uma revisão realizada por Rosen *et al* (1992) (141) que participaram de grupo científico organizado pela OMS. Outra revisão nesse mesmo molde foi realizada por autores em nome da *International*

Union of Immunological Societies (IUIS) (145). Mais recentemente Bonilla *et al* 2005 (136) participaram de uma força tarefa norte-americana para construir um guia prático para profissionais acerca do diagnóstico e tratamento das IDP.

Em relação aos estudos clínicos e algumas revisões, o suporte financeiro foi fornecido das mais variadas formas, como centros de pesquisa, agências governamentais de fomento, instituições de caridade, associações e fundações sem fins lucrativos. Contudo, não pode deixar de ser mencionado que cinco desses estudos declararam ter recebido financiamento e/ou possível conflito de interesse na medida em que foram subsidiados por empresas produtoras de imunoglobulina.

4.1.5.1 Evolução do nível de exigência das referências aceitas nos dispositivos legais

Ao longo das consultas públicas selecionadas, desde a COP-36 de 2004 (125) até a COP-22 de 2010 (128), foi observada uma mudança em relação ao nível de evidência das referências que poderiam ser aceitas na fundamentação das sugestões enviadas ao órgão governamental proponente de cada consulta.

A COP-36/2004 (125) não exibia em seu conteúdo qualquer orientação específica, ou mesmo restrição, quanto ao tipo de referência que aceita como suficiente para fundamentar as sugestões enviadas. Por outro lado, nas COP 4/2004 (126) e 22/2010 (128) o §2º do art. 2º de ambos os documentos orienta de forma expressa quanto à obrigatoriedade das sugestões estarem embasadas em estudos clínicos de fase III realizados no Brasil ou exterior, ou de meta-análises de Ensaio Clínicos.

Se por um lado essa restrição é importante para a adequada seleção dos melhores estudos e níveis de evidência para embasamento das sugestões apresentadas, por outro, a pequena quantidade de estudos em pacientes com IDP disponíveis nos moldes exigidos pelas consultas

públicas pode restringir a indicação de sugestões. Tais sugestões podem ser bem fundamentadas a partir de outros tipos de referências, como por exemplo, as revisões publicadas por grupos de especialistas mediante cooperação internacional (estudos tipo *Task Force*) ou mesmo de estudos metodologicamente menos complexos em aspectos da infusão da qual não se tem nenhuma outra referência, mas que contudo, são bem desenhados e publicados por autores renomados e reconhecidos nessa temática.

Além disso, a infusão de IGH não é exclusividade dos pacientes com IDP, e por isso outros estudos realizados com pacientes que também fazem uso de IGH (Kawasaki, HIV, neuropatias, dentre outros) também poderiam ser incluídos, na medida de que estudos semelhantes realizados com pacientes IDP não estão disponíveis.

4.1.5.2 Enfoque dos dispositivos legais

Ao analisar o enfoque dos dispositivos legais encontrados, percebe-se que a ênfase do conteúdo desses documentos recai sobre as indicações clínicas da IGIV. Se à primeira vista esse enfoque parece adequado ao conteúdo desses documentos quando considerados seus objetivos (estabelecimento de diretrizes clínicas para uso de imunoglobulinas no tratamento das IDP com predominância de defeitos de anticorpos), por outro lado, aspectos importantes relacionados ao processo de infusão de IGIV não são abordados com a devida pertinência.

O que se pretende ressaltar é que, apesar desses documentos serem fundamentados com artigos de bom nível de evidência científica para o tratamento das IDP com IGIV, aspectos importantes da infusão desses hemoderivados não são bem esclarecidos, a saber: definição de atribuições, responsabilidades e critérios do exame físico do paciente pré-infusão, normas de distribuição, armazenamento e conservação da IGIV, normas de infusão (taxas de infusão, monitorização do paciente e efeitos colaterais) e minimização do desperdício da IGIV com diferentes faixas de peso dos pacientes pediátricos.

A guisa de exemplo, apenas na COP-36/2004 (125) há dois subitens nesse documento que abordam a infusão de IGIV, sendo um sobre aspectos práticos dessa infusão e outro sobre efeitos colaterais no uso desse hemoderivado. Nos demais documentos publicados posteriormente a essa consulta pública, os subitens citados anteriormente foram suprimidos, e seus conteúdos, reduzidos a poucos parágrafos no texto referente ao tratamento das IDP com IGIV.

A falta desses itens não contemplados pode interferir no processo de infusão e desperdício de IGIV. Como exemplo, podem-se citar os casos em que há aumento nos eventos adversos relacionados à falta de padronização na infusão de IGIV, conforme descrito por Lise *et al* (2007) (171) em publicação oficial da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS. Segundo esses autores, foram notificados pela secretaria de saúde de um determinado estado brasileiro cinco “[...] eventos adversos graves que acometeram quatro pacientes com imunodeficiência primária, após serem infundidos com imunoglobulina humana total [...]”. Esses pacientes apresentaram, segundo os autores, dispnéia; taquicardia; estridor laríngeo; e hipotensão arterial relacionadas à infusão da IGIV.

A partir da notificação, foi realizada investigação epidemiológica mediante estudo descritivo, do tipo série de casos e observacional, mediante busca ativa de casos nos serviços. No período avaliado, Lise *et al* (2007) (171) relatam que foram identificados:

“[...] 16 eventos adversos após infusão de IGIV em 15 pacientes com idade mediana de 19 anos (intervalo de três a 42), sendo nove (56%) do sexo feminino, 13 (81%), que se apresentaram como primeiro evento adverso e nove eventos (56%) em que a imunodeficiência primária ou congênita foi relatada doença de base [...]”

O fato mais interessante na análise de Lise *et al* (2007) (171) foi a correlação entre a falta de padronização da infusão de IGIV entre profissionais do mesmo setor que trabalhavam em turnos diferenciados, pois esses autores constataram que:

“[...] ao distribuir os casos por turno de aplicação, foram registrados oito (50%) casos com aplicação no turno da tarde e oito (50%) com horário de aplicação desconhecido [...]. Observamos que a maioria dos casos ocorreu no turno da tarde, após a infusão de IVIG pelo profissional A, que não seguia a padronização de reconstituição e infusão do medicamento conforme a bula do fabricante [...]”

Nesses casos, os procedimentos de reconstituição e velocidade de infusão da IGIV são determinantes para a ocorrência de reações adversas, tendo em vista que a formação de grumos pode desencadear o reconhecimento do medicamento como antígeno pelo organismo e, assim, desencadear o processo imunológico contra o medicamento. Nesse sentido, Lise *et al* (2007) (171) verificaram que a maior incidência de eventos adversos após o uso da marca envolvida nos surtos pôde estar relacionada também “[...] à ausência de capacitação prévia dos profissionais de saúde para reconstituição e infusão da IGIV [...]”.

4.1.5.3 Capilarização da informação das consultas públicas

As consultas públicas, da forma como têm sido desenvolvidas, parecem não atingir os objetivos a que se propõem pois o próprio Ministério da Saúde (2010) (172) enfatiza que essas consultas devem possibilitar “[...] a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) na sua formulação [...]”.

Isto se dá na medida em que as consultas públicas ao serem publicadas da forma como tem se demonstrado, acabam se tornando alvo da avaliação de grupos restritos de sujeitos que estão diretamente interessados nesse tipo de publicação, deixando de fora por vezes a opinião dos profissionais que estão ligados diretamente à atenção desses pacientes e até mesmo aos próprios pacientes.

A capilarização das informações pelas consultas públicas deveria ser feita não somente através dos meios oficiais (Diário Oficial da União) mas alternativamente também através de um sistema de divulgação mais

amplo que incluía as sociedades de especialistas de medicina, enfermagem e demais profissões de saúde, associações nacionais e regionais de pacientes, centros de pesquisa, centros regionais de referência ao tratamento, dentre outros.

4.1.5.4 Centros de referência e Centros de infusão

As infusões da IGIV em pacientes IDP têm sido realizadas nos centros de referência para tratamento desses pacientes. Todavia, esses centros são pouco numerosos e muitas vezes localizados apenas nos grandes aglomerados urbanos e distantes de algumas localidades. Uma estratégia interessante, aparentemente viável, e que poderia ser utilizada para multiplicação de locais disponíveis para infusão, seria a integração desses pacientes aos hemocentros do SUS e da própria hemorrede desse sistema público.

Considerando a boa qualidade dos serviços prestados nos hemocentros do SUS, parece adequado do ponto de vista da gestão do sistema público de saúde, integrar o atendimento para infusão de IGH dos pacientes com IDP a esses serviços utilizando a infraestrutura existente, mediante ampliação. Dessa forma não seria necessário, num primeiro momento, criar novos sistemas separados e exclusivos para infusão, além de garantir melhor qualidade na distribuição e armazenamento da IGH.

4.1.6 Algumas reflexões sobre a legislação de tratamento de IDP com IGIV sob a ótica das evidências científicas e a realidade do SUS

A maioria dos dispositivos legais selecionados nos critérios de busca e que tiveram suas referências bibliográficas analisadas, fundamentam-se com estudos de bom grau de recomendação e nível de evidência. Isto mesmo considerando que foram encontrados poucos estudos com GRADE elevado.

Por outro lado, ainda que metade das referências analisadas tenha sido composta por revisões (D-5), uma grande parte delas apresenta boa qualidade metodológica na sua construção.

Do ponto de vista do contexto do SUS, a legislação analisada, apesar de bem fundamentada, ainda carece da abordagem de temas importantes em relação à infusão de IGIV. Aspectos cruciais da infusão desse hemoderivado não são bem esclarecidos, como por exemplo, as atribuições e responsabilidades dos profissionais envolvidos nesse processo; os critérios para orientação do exame físico pré-infusão; a questão da distribuição, armazenamento e conservação da IGIV; as normas práticas de infusão (representadas pelas taxas de infusão, monitorização do paciente, vigilância de eventos adversos); e a questão da adequação da IGIV para as diferentes faixas de peso pediátricas.

Nesse sentido, o enfoque atual da legislação brasileira que normatiza o tratamento das IDP com utilização de IGIV parece que ainda necessita de embasamento com estudos de evidência científica que possam direcionar e aprofundar a temática da infusão desse hemoderivado. Além disso, a legislação atual é omissa quanto às diretrizes de capacitação aos profissionais de saúde, em especial os de enfermagem, para minimizar riscos por falta de clareza nas atribuições e responsabilidades dos mesmos em relação à qualidade da gestão e da assistência na infusão da IGIV em crianças com IDP.

4.2 Infusão de imunoglobulina humana intravenosa em pacientes com imunodeficiência primária: revisão sistemática para elaboração de práticas para a Enfermagem

4.2.1 Considerações iniciais sobre o tratamento das IDP no contexto do SUS e as práticas de infusão de IGIV

As IDP, conjunto de defeitos do desenvolvimento e/ou maturação do sistema imunitário que acarretam aumento da susceptibilidade às

infecções (3,4), são menos raras do que se imaginava. Apesar de sua incidência na população mundial ainda ser difícil de estimar, por diferenças metodológicas entre estudos (3) e pela dificuldade no reconhecimento das diferentes formas da doença, assim como pelas descobertas de novas apresentações clínicas, Bonilla *et al* (2005) estimaram a incidência de todas as formas de IDP, em conjunto, em 1:2000 nascidos-vivos (6). A incidência estimada em estudo brasileiro realizado por Grumach *et al* (1997) (5) demonstrou a proporção de 1:10.000 nascidos vivos.

Os defeitos da função linfocitária respondem por cerca de 70% dos casos de IDP, somando-se 40% (5,10) são causados por defeitos de anticorpos, 10% por defeitos na imunidade celular e 20% por deficiência combinada. Os defeitos de fagócitos respondem por 18% das IDP e as deficiências de complemento por 2% (1,2).

O tratamento das IDP repousa sobre dois pilares: o controle das infecções agudas (baseado em esquemas especiais de antibióticos, e de alcance limitado, pois não interfere na causa da imunodeficiência), e o restabelecimento da função do sistema imunitário, que requer reposição de IGH em alta concentração por via parenteral (11). No mais das vezes, faz-se infusão de IGIV, cuja eficácia, comprovada em múltiplos estudos, define o padrão-ouro de terapia nesta subclasse de IDP (3,12,13).

A infusão deste produto pode ser feita nas vias IM, IV e SC. A administração IM foi adotada nos trabalhos pioneiros com reposição de IGH (11,14), mas efeitos adversos (intensa dor local) e a baixa concentração plasmática atingida colocaram rapidamente esta via em desuso (14). A IGH para administração IV tem sido utilizada mundialmente em larga escala desde a década de 60 (11,14). Os efeitos adversos relatados, apesar de não serem graves em sua maioria, ocorrem com certa frequência na falta de indicação precisa do tipo de IGH e/ou de monitorização do paciente durante a infusão (15,16). A administração por via SC, feita desde os anos 80 (14) apresentou menos efeitos colaterais, manutenção mais prolongada de níveis elevados de IGH circulante do que

após infusão IV, e menor custo. Contudo, tem como inconvenientes a necessidade de reposição mais frequente e um tempo de infusão muito prolongado, apesar de tentativas de aceleração do protocolo.

Nosso país carece de uma normatização oficial para a qualidade da gestão da infusão de IGH, cuja urgência é tanto maior quanto o produto atravessa uma crise de abastecimento em escala mundial. O aumento da demanda e o alto custo da importação de hemoderivados, inclusive a IGH, nos obrigam a complementar o investimento na produção pela racionalização do uso, incluindo a distribuição, conservação e infusão, de forma a enfrentar com sucesso este desafio. Contudo, persiste a carência de elaboração de diretrizes específicas para a infusão de IGIV, especialmente para as equipes de enfermagem que diariamente asseguram esses cuidados altamente especializados, em contraste com a produção significativa de documentos voltados para a elaboração de diretrizes baseadas em evidência científica para justificar o uso de IGIV.

Embora a IGIV seja um recurso caro, escasso, com potenciais eventos adversos e que requer diretrizes que orientem sua indicação e infusão, a prática de enfermagem na infusão de IGIV, tanto no contexto da literatura científica disponível nas bases de dados mais importantes, como no contexto do SUS, apresenta problemas em relação à normatização, padronização e divulgação de normas de infusão. São relativamente poucas as publicações científicas da área de enfermagem, disponíveis nas principais bases de dados, que atendam às reais necessidades dos profissionais dessa categoria no contexto do SUS, ou seja, oferecendo informação clara, organizada e hierarquizada das etapas de infusão de IGIV, bem como principais problemas e possíveis soluções.

Ante o exposto, essa segunda unidade temática da Tese teve como base a apresentação e discussão dos resultados relacionados ao terceiro e quarto objetivos da mesma. Sendo assim, nessa unidade temática buscou-se a realização uma revisão sistemática nas bases de dados científicas da área de saúde, com vistas à identificação das melhores evidências disponíveis para elaboração de práticas com padrão de

qualidade para a enfermagem na infusão de IGIV em crianças com IDP, no contexto do SUS.

Justifica-se essa iniciativa na medida em que a divulgação de evidências científicas de um modo organizado fornece subsídio à equipe de enfermagem para infusão segura da IGIV. Essas informações são uma necessidade patente no contexto da enfermagem brasileira e poderão preencher as lacunas remanescentes dessa área.

4.2.2 Metodologia aplicada à revisão de práticas de infusão de IGIV

A revisão sistemática da literatura é um sumário da literatura médica que usa métodos explícitos para pesquisa sistemática, avaliação crítica e síntese de vários estudos para uma questão específica. No presente estudo, que seguiu as diretrizes do consenso do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), publicado por Liberati *et al* (2009) (173) e que se encontram disponíveis no ANEXO D, foram consultadas sete bases de dados científicas da área de saúde (Quadro 4). Essas bases foram escolhidas por serem as mais importantes fontes de referência em ciências da saúde e também as mais adequadas para recuperação da informação científica requerida na temática de IGIV em crianças com IDP.

Considerando que na metodologia da revisão sistemática o autor deve recuperar informações importantes inclusive em fontes de informação fora das bases de dados tradicionais, nessa unidade temática da Tese também foram incluídas buscas complementares em três sociedades de especialistas na área temática (Quadro 4). Para o detalhamento das bases de dados eletrônicas selecionadas na busca, encontram-se disponíveis no APÊNDICE B as descrições de cada base.

De acordo com o objetivo do estudo, delimitaram-se duas questões que direcionaram a elaboração de palavras-chave utilizadas na revisão sistemática, a saber: Quais evidências científicas existentes sobre infusão de IGIV em pacientes com IDP estão presentes em guias (*guidelines*) e

revisões? Quais evidências científicas existentes sobre eventos adversos na infusão de IGIV em pacientes com IDP?

Quadro 4 - Bases de dados utilizadas para busca de referências científicas

Base de Dados	Plataforma
PUBMED	http://www.pubmed.gov
EMBASE	http://www.embase.com/home
CINAHL With Full text	http://web.ebscohost.com.ez68.periodicos.capes.gov.br/ehost/search/basic?sid=5bdbf24a-c705-49fe-85f4-fc328f95b36e%40sessionmgr10&vid=1&hid=15
Scopus	http://www.scopus.com/home.url
BVS - Portal de Evidências	http://evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=pt
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org/
Banco de Teses da CAPES	http://capesdw.capes.gov.br/capesdw/
Sociedades de Especialistas	Immune Deficiency Foundation (IDF) http://primaryimmune.org/ Revista da ASBAI http://www.asbai.org.br/secao.asp?s=28 BRAGID http://www.bragid.org.br/

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

Diante dessas questões foram criadas as seguintes categorias: Busca (A) IGIV - Guias de Prática Clínica, e Busca (B) IGIV – reações adversas. Para a realização dessas buscas foram selecionadas palavras-chave para cada base de dados. Essas palavras-chave foram selecionadas a partir do vocabulário controlado utilizado por cada base, quando disponível (Quadro 5). Nos casos das bases onde não havia vocabulário controlado, foram utilizadas palavras-chave semelhantes aos dos vocabulários controlados na língua original da base.

A partir das palavras-chave relacionadas foi criada uma estratégia de busca para cada base com o objetivo de recuperar as melhores referências existentes para o presente estudo. Cada estratégia foi transcrita através de uma expressão busca que pode, a qualquer tempo,

ser reproduzida nos motores de busca das respectivas bases, permitindo assim a reprodução por outros pesquisadores. O APÊNDICE C contém as estratégias, expressões de busca e filtros utilizados em cada base e os respectivos resultados.

Não foi delimitado período de tempo para nenhuma das buscas, sendo utilizado o conteúdo total de cada uma das bases de dados, cujas buscas foram encerradas em 17/11/2011.

Quadro 5 - Palavras-chave selecionadas para a busca, distribuídas por base e categoria

BASE DE DADOS	PALAVRAS-CHAVE	
	Busca A	Busca B
PubMed	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage 2. Immunoglobulins, Intravenous/drug effects 3. Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use 4. Immunologic Deficiency Syndromes 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects
Embase	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunoglobulin exp/intravenous 2. Practice guideline 3. Humoral immune deficiency 4. Immune deficiency 5. Immunoglobulin deficiency 	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunoglobulin exp/intravenous 2. immunoglobulin exp/adverse reactions 3. humoral immune deficiency 4. immune deficiency 5. immunoglobulin deficiency
CINAHL	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage 2. Immunoglobulins, Intravenous/drug effects 3. Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use 4. Immunologic Deficiency Syndromes 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects
Scopus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage 2. Immunoglobulins, Intravenous/drug effects 3. Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use 4. Primary immunodeficiency 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects 2. Primary immunodeficiency

BVS - Portal de Evidências	1. Imunoglobulinas intravenosas 2. Síndromes de Imunodeficiência	1. Imunoglobulinas intravenosas/efeitos adversos 2. Síndromes de Imunodeficiência
LILACS	1. Imunoglobulinas intravenosas 2. Síndromes de Imunodeficiência	1. Imunoglobulinas intravenosas/efeitos adversos 2. Síndromes de Imunodeficiência
Banco de Teses da CAPES	1. imunoglobulina 2. Imunoglobulina intravenosa 3. Imunodeficiências primárias	1. Imunoglobulina intravenosa 2. Imunodeficiências primárias 3. Efeitos adversos

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

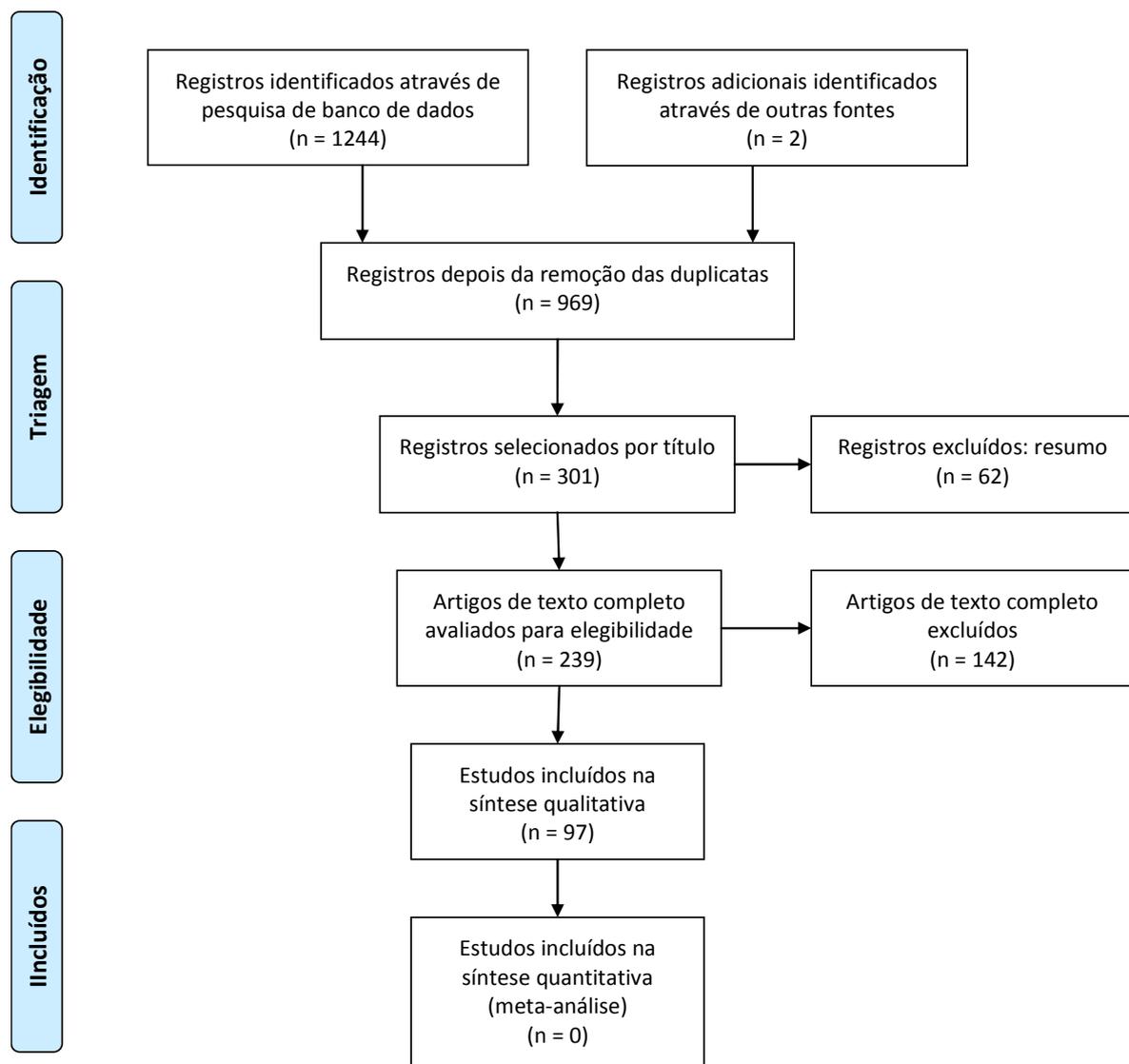
As buscas A e B recuperaram um total de 1.246 referências. Desse total foram excluídos 277 artigos em duplicidade. Na análise por título, das 969 referências restantes, foram excluídos 668 artigos. Dos 301 restantes, foram excluídos 62 artigos após leitura dos resumos, restando 239 artigos para busca em texto completo, dos quais não foi possível obter 126, de modo a que um total de 113 artigos foi analisado integralmente. Desses, 16 artigos foram excluídos por conteúdo, restando 97 artigos para a síntese qualitativa e nenhum artigo para síntese quantitativa. A Figura 4 mostra do diagrama de fluxo recomendado pelo PRISMA (173) (ANEXO E), que resume a descrição do processo de seleção mencionado.

Cabe ressaltar que a seleção das referências por título e por resumo foi feita por dois pesquisadores independentes e eventuais discrepâncias entre ambos foram registradas no resultado de cada etapa.

Os critérios de inclusão de artigos mediante seleção por título e resumo foram: ter abordagem da infusão de IGIV em pacientes com IDP; *clinical trials* de IGH; *guidelines*, diretrizes e protocolos de tratamento com IGIV em pacientes com IDP; eventos adversos à infusão de IGIV em pacientes com IDP.

Dos 97 artigos selecionados para síntese qualitativa, 44,33% (n= 43) versam sobre os eventos adversos na infusão de IGIV; 35,05% (n= 34) versam sobre *clinical trials* de diferentes apresentações comerciais de IGIV; 8,25% (n= 8) versam sobre a infusão de IGIV propriamente dita; 7,22% (n= 7) tratam de *guidelines*, diretrizes e protocolos relacionados ao tratamento com IGIV e 5,15% (n= 5) tratam do tema da IDP com abordagem sobre IGIV.

Figura 4: Diagrama de fluxo das buscas A e B, conforme consenso do PRISMA (2009) (173)



Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

4.2.3 Resultados da revisão das práticas de infusão de IGIV

Os resultados apresentados foram distribuídos conforme análise das referências extraídas da busca dos artigos na revisão sistemática (15-18,25,27,101,111,116,117,134,157,163,165,174-257). A realização da síntese qualitativa dessa revisão sistemática proporcionou a base para a estruturação das práticas de infusão de IGIV. Nessa estruturação, foram utilizadas as referências que melhor representavam a organização lógica desse procedimento.

4.2.3.1 Avaliação pré-infusão

4.2.3.1.1 Avaliação global do paciente

Para a redução de potenciais eventos adversos em paciente de risco, algumas medidas podem ser avaliadas pelo enfermeiro em conjunto com o médico, evitando-se assim iatrogenias (217). Segundo Reid *et al* (2006) (218), na avaliação global do paciente o enfermeiro deve reunir todas as informações possíveis, de forma direcionada e organizada, a fim de avaliar se a criança se enquadra em critérios de risco para eventos adversos com IGIV.

Para este mesmo autor (218) como também para Murphy (2005) (217), consideram-se como risco para eventos adversos as seguintes situações: neonatos; pacientes com história anterior de eventos adversos à infusão de IGIV; diabéticos; pacientes com história de enxaqueca; indivíduos com alterações cardiovasculares (hipertensão, eventos tromboembólicos); desidratação; sobrepeso; pacientes com alteração e/ou disfunção renal (particularmente, quando associados ao diabetes, o uso de drogas nefrotóxicas, sepses e depleção de fluidos).

Considerando a complexidade dessas condições, na anamnese e ectoscopia, o enfermeiro deve estar atento para o levantamento e avaliação dos seguintes aspectos:

NA HISTÓRIA CLÍNICA PREGRESSA

- *nível de entendimento* dos pacientes acerca da terapia com IGIV, especialmente nos casos de indivíduos em início (“virgens”) de tratamento (219);
- *histórico de tolerância* relacionado aos sinais e sintomas característicos dos eventos adversos trans e pós-infusionais oriundas da terapia com IGIV (219). Perguntar se o paciente apresenta sensação de mal estar, pois há maior possibilidade de ocorrência de eventos adversos nesses casos (218);
- *se o paciente possui algum tipo de alergia* e quais os medicamentos de uso contínuo (218);
- *monitoramento da resposta clínica* do paciente ao tratamento com IGIV, buscando avaliar quanto ao registro de qualquer infecção ocorrido desde a última infusão (resfriados, gripes ou sinusites de repetição) para que ajustes nas doses devam ser considerados pelos médicos (217);
- *investigação de processos infecciosos ativos* (216), mediante a avaliação de episódios de febre antes do início da infusão. Se presente, avisar ao médico e confirmar com este profissional se a infusão deve ser realizada. Nesse caso, pode ser necessário que a infusão seja adiada até que o paciente seja tratado com antibióticos ou antitérmicos, conforme o caso. Pode ser ainda que seja permitida a infusão da IGH, desde que administrada numa velocidade de infusão menor do que a taxa usual para essa criança a fim de diminuir o risco de potenciais efeitos adversos (216,219).

NA ECTOSCOPIA E EXAME FÍSICO

- *avaliação do estado de hidratação*. Os pacientes devem ser estimulados, caso não haja restrições, a uma adequada hidratação 24h antes e depois da infusão, pois a desidratação pode inviabilizar o sucesso do acesso venoso além de aumentar o risco de

complicações renais e/ou tromboembólicas. Se prescrito pelo médico, infusões de outros fluidos intravenosos podem ser necessários para corrigir a desidratação antes do início da infusão de IGH (216,219). Os artigos revisados enfatizaram que esses pacientes devem estar bem hidratados, antes do início da infusão, exceto em condições de co-morbidades que requeiram restrição hídrica (217);

- *avaliação do peso corporal*, para monitorar ganhos inesperados como sinal de retenção de líquidos e, particularmente no caso de crianças, para monitorar um possível ajuste de dose (216,218);
- *avaliação dos sons respiratórios* em busca de quaisquer sons anormais. A literatura pesquisada destaca que alguns pacientes podem necessitar de broncodilatadores para diminuir o broncoespasmo antes do início da infusão. Assim, pacientes com risco para insuficiência cardíaca congestiva ou acúmulo de secreções pulmonares devem ser cuidadosamente avaliados antes do início da infusão, pois a mesma pode exacerbar o edema pulmonar ou a disfunção cardíaca. Os pacientes devem ser frequentemente reavaliados durante a infusão no sentido de assegurar que não houve modificação no padrão respiratório. Se prescritos, broncodilatadores, oxigênio e/ou diuréticos podem ser utilizados antes e/ou durante a infusão a fim de prevenir ou aliviar o sofrimento respiratório (216,219);
- *necessidade de exames laboratoriais*, uma vez que a requisição desses pode ser necessária antes da infusão conforme prescrição médica. Porém o enfermeiro deve estar atento aos resultados dos exames anteriores e deve discutir com o médico se exames adicionais serão necessários a fim de acompanhamento de alguma condição crônica persistente (216,219).

Para a redução de potenciais eventos adversos em paciente de risco, algumas medidas podem ser avaliadas pelo enfermeiro em conjunto com

o médico, tais como ao uso de pré-medicações (217). A administração, conforme prescrição médica de anti-histamínicos, anti-inflamatórios e corticosteroides pode ser considerada para os seguintes pacientes de risco: indivíduos que nunca receberam IGIV (“virgens” de tratamento); pacientes que não recebem IGIV a mais de 8 semanas; pacientes com história anterior de evento adverso grave; pacientes com infecção bacteriana recente; e pacientes com agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia (dever ser considerados também para receberem a pré-medicação por serem de risco de evento adverso grave) (217).

Medicamentos como difenidramina, hidrocortisona e acetomifeno são as mais comumente utilizadas, porém, podem não ser efetivas para todos os sintomas (217). Conforme a tolerância ao paciente à infusão de IGIV aumenta, o uso das pré-medicações deve ser gradativamente diminuído até a sua descontinuação (217).

A verificação dos sinais vitais imediatamente antes do início da infusão é uma medida imprescindível, uma vez que esses parâmetros biofísicos nos mostram o estado geral do paciente, bem como o comportamento e as reações do corpo como referência antes do início da infusão com IGIV (216).

4.2.3.1.2 Avaliação do acesso venoso

A avaliação do acesso vascular a ser utilizado na infusão de IGIV é uma etapa fundamental a ser realizada. A primeira consideração a ser feita é ouvir o paciente acerca de suas experiências com a realização da punção venosa, pois ninguém melhor do que ele mesmo pode informar qual o melhor lugar para realizar a punção venosa (216).

Os pacientes também podem ser beneficiados com compressas de água quente para auxiliar na dilatação do leito venoso e facilitar a visualização ou palpação dos vasos sanguíneos (216). É importante considerar o local onde foram realizadas as últimas punções venosas a fim

de permitir o rodízio (216,219) desses locais e prevenir dificuldades futuras de acesso.

Outro ponto importante a ser considerado é o controle da dor. É apropriado considerar a utilização de anestésicos locais nos sítios de punção venosa (216). Para esta finalidade podem ser utilizadas preparações para uso tópico (216,219) que são de fácil manuseio para uso.

Dependendo do paciente, a obtenção de um acesso venoso pode ser uma tarefa difícil. Tal fato pode estar relacionado a vários fatores como, por exemplo, os extremos de idade e as condições do leito venoso após longo tempo de terapia com IGIV (216). Em casos de incapacidade para a obtenção do acesso venoso, o enfermeiro deve prever a disponibilidade de outro membro da equipe com mais experiência para realizar o procedimento, antes da solicitação do hemoderivado, evitando assim desperdício da IGIV (216). Caso o enfermeiro não consiga providenciar o acesso venoso, deve comunicar o fato ao médico assistente para conduta posterior (216).

4.2.3.1.3 Checagem do material de emergência

Em toda infusão, ainda que não sejam de pacientes com risco para ocorrência de eventos adversos, o material de emergência deve estar pronto e disponível para utilização nos locais de infusão. Isto porque, ainda que rara, deve ser sempre considerada a possibilidade de reação anafilática (216,219).

Considerando que eventos adversos graves como esses não são comuns e que, portanto, a utilização dos materiais de emergência não é rotineira, o enfermeiro deve checar a validade desses materiais e medicamentos que devem estar à disposição para serem prontamente utilizados nos pacientes que recebem IGIV. Dentre os materiais que devem estar separados para utilização em eventos adversos graves estão incluídos a adrenalina, difinedramina e fluídos intravenosos (216).

Além desses, o local de infusão de IGIV deve estar equipado com outros materiais de emergência adicionais que fazem parte do suporte de vida, como máscara de ventilação, saídas de oxigênio, ar comprimido e vácuo equipados com válvulas reguladores de fluxo, material para intubação endotraqueal (tubos, cabos e lâminas de laringoscopia) e materiais para acesso vascular.

Todos esses materiais devem ser testados rotineiramente quanto às suas condições de funcionamento, o que pressupõe um planejamento efetivo dessas ações de forma a preparar adequadamente os materiais para que os profissionais do setor tenham fácil acesso aos insumos necessários.

4.2.3.1.4 Preenchimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido

A IGIV é um hemoderivado obtido através da purificação do plasma humano mediante um *pool* de doadores. No processo de produção da IGIV, etapas de purificação e controle são utilizadas para garantir a sua segurança, particularmente na inativação de patógenos transmitidos pelo sangue (218). Contudo, a despeito de toda a tecnologia empregada para garantir a segurança deste hemoderivado, por sua natureza, a IGIV não é isenta de riscos. Sendo assim, antes de iniciar a terapia de reposição com imunoglobulina humana, o indivíduo deve ser esclarecido acerca dos potenciais riscos intrínsecos a essa terapia (218).

O enfermeiro tem papel importante na prestação dessas informações bem como no esclarecimento de possíveis dúvidas relacionadas ao tratamento de reposição com IGH (218). Para assegurar o adequado registro das informações prestadas sobre os riscos e benefícios do tratamento com IGIV, recomenda-se obter um termo de consentimento dos responsáveis antes do início da infusão (218), inclusive porque a própria legislação brasileira que normatiza o tratamento das IDP com IGIV (127) subsidia esta conduta.

4.2.3.1.5 Administração da pré-medicação

O paciente deve ser questionado acerca de possíveis eventos adversos ocorridos em infusões anteriores. O objetivo da pré-medicação é o de diminuir o risco de eventos adversos infusionais em pacientes de risco (216). Os medicamentos mais utilizados para prevenção de eventos adversos infusionais nesses pacientes destacam-se os corticosteroides intravenosos, anti-histamínicos orais ou endovenosos e demais anti-inflamatórios não esteróides (216).

É importante considerar que esses medicamentos auxiliam na prevenção ou diminuição dos eventos adversos, mas não garantem que tais eventos não ocorram. Para a prevenção de eventos adversos, o uso de hidrocortisona (1-2 mg/Kg) pode ser considerado em pacientes pediátricos de risco (218).

4.2.3.1.6 Separação do equipamento de infusão

A infusão de IGIV deve ser feita com o objetivo de permitir a melhor tolerância possível para os pacientes com IDP. Considerando que esse hemoderivado pode causar eventos adversos dependendo de como for administrado, o enfermeiro deve prover os equipamentos mais adequados e de melhor precisão para infusão de IGIV.

É imprescindível a utilização de bombas infusoras para controlar de forma precisa a velocidade e o volume infundidos (218).

O enfermeiro deve tomar algumas medidas para prevenir o acúmulo de bolhas no circuito de infusão, como: não agitar vigorosamente o frasco da IGIV; permitir que a IGIV alcance a temperatura ambiente antes de infundi-la; manter o frasco da IGIV de cabeça para baixo antes da infusão; utilizar para a infusão bureta de plástico semirrígido; e assegurar que os equipos de infusão sejam pré-lavados com soro glicosado a 5% (218).

4.2.3.1.7 Preparo da IGIV para administração

Considerando o alto custo, escassez e curto tempo de estabilidade desses hemoderivados, a literatura recomenda: rever com o farmacêutico da instituição ou nas orientações do fabricante, quais os critérios para reconstituição do produto liofilizado, qual o tempo de estabilidade à temperatura ambiente e qual o tempo de estabilidade após a transferência do frasco da IGIV para o circuito de infusão(216); evitar a agitação do frasco de IGIV para prevenir a desnaturação protéica (216,217); aguardar o tempo de reconstituição do produto liofilizado, em média de 15 a 30 minutos (216).

Quando a reconstituição da IGIV liofilizada é feita com água destilada, permite uma osmolalidade final menor do que quando se utiliza soro fisiológico ou glicosado como reconstituente (217).

4.2.3.1.8 Uso de medicamentos concomitantes

A literatura científica refere que as infusões de IGIV devem ser feita em acessos venosos exclusivos para essa finalidade (216). Isto porque diversos produtos de IGIV apresentam comportamentos diferentes em relação à compatibilidade com soluções salinas, água destilada ou soro glicosado a 5%. Nesse caso, os protocolos dos fabricantes devem ser rigorosamente seguidos.

Desta forma, a administração concomitante de outras drogas no mesmo acesso venoso deve ser evitada sempre que possível (216). Contudo, se for necessária à administração de outras drogas durante a infusão de IGIV, quer seja antes ou durante a infusão desse hemoderivado, é altamente recomendado (216) realizar um *flush* na linha venosa com pelo menos 5 a 10 mL de diluente compatível com ambas as soluções (IGIV e medicação subsequente) antes de administrar o medicamento.

Isto porque, alguns medicamentos precipitam ao serem administrados na mesma linha venosa, como nos casos do Lasix® e do Valium® (216). Nenhum medicamento deve ser administrado diretamente na mesma linha venosa em que está sendo infundida a IGIV (216). Em caso de necessidade de administração simultânea de múltiplas drogas, um segundo acesso venoso deve ser realizado com a finalidade de evitar a interferências com outras drogas (216).

4.2.3.2 Seleção do produto e características

4.2.3.2.1 Reconhecimento das características de cada tipo de IGIV

Existem vários tipos de IGH e globulinas hiperimunes licenciados no Brasil de acordo com a ANVISA para uso terapêutico nos pacientes com IDP (APÊNDICE D). Considerando que a composição do produto pode ser diferenciada conforme cada marca comercial, os enfermeiros devem consultar (216) as orientações de cada fabricante atual para obter informações saber as especificações técnicas de cada produto.

O enfermeiro deve se familiarizar (216) com os diversos produtos disponíveis, uma vez que as características desses são diferentes, e alguns podem ser mais apropriados para alguns pacientes do que outros.

TIPO DE IGIV A SER UTILIZADA NA INFUSÃO

As IGIV podem ser apresentadas na forma liofilizada (pó) ou líquida. As apresentações liofilizadas têm como vantagem (216) o fato de que podem ser reconstituídas em mais de uma concentração, dependendo do volume de líquido que é adicionado no frasco.

Caso o enfermeiro seja o responsável pela reconstituição e/ou diluição da IGIV, ele deve estar ciente das orientações específicas de cada fabricante, além de realizar o procedimento com técnica asséptica (216).

Além disso, especial atenção deve ser dispensada a determinadas orientações e detalhes técnicos de cada produto que devem ser

observados antes da infusão, conforme cada caso, a saber: tempo para reconstituição e estabilidade após reconstituição (IGIV liofilizadas); concentração disponível; taxa de infusão máxima recomendada (expressa em mL/kg/h); tempo de infusão; osmolaridade; pH; e conteúdo de Sódio por mL (216).

É importante que o enfermeiro leve em consideração a concentração de cada IGIV disponível, tendo em vista que pacientes pediátricos podem não suportar tempos de infusão muito longos ou grandes cargas hídricas (218).

Além disso, é relevante ressaltar que pacientes com risco de eventos tromboembólicos não devem receber IGIV com alta concentração (218).

Sendo assim, deve ser avaliada criteriosamente cada paciente com objetivo de verificar o grau de tolerância à concentração das IGIV disponíveis. Se por um lado as IGIV de alta concentração são mais convenientes para o paciente e a instituição, por outro lado, o uso desse tipo de IGH deve ser cauteloso em pacientes pediátricos de risco (218).

TIPO DE ESTABILIZADORES QUE COMPÕEM IGIV A SER UTILIZADA NA INFUSÃO

Açúcares, incluindo sorbitol, maltose ou sacarose, são adicionados a vários tipos de IGIV com o objetivo de estabilizar a IGH, mantendo as moléculas agregadas. As IGIV que contêm sacarose foram identificadas como aquelas responsáveis pelo risco maior de causar doença renal, particularmente em idosos e pacientes que já tem doença renal subjacente.

Sendo assim, é necessário cuidado adicional para certificação do estado de hidratação do paciente antes do início da infusão de IGIV (216,218).

Além disso, altas doses de IGIV com glucose podem interferir no gerenciamento das medicações de crianças diabéticas (218).

TEOR DE SÓDIO CONTIDO NA IGIV

Para pacientes hipertensos e com disfunção renal, são recomendados IGIV com baixos teores de sódio (218).

NÍVEIS DE IGA CONTIDOS NA IGIV A SER UTILIZADA NA INFUSÃO

Todos os produtos atualmente disponíveis contêm algum traço de IgA, mas as concentrações desta proteína costumam variar conforme o fabricante. Pacientes com diagnóstico de CVID bem como outras deficiências de anticorpo parcial, podem estar em risco para anafilaxia se elas produzirem IgE contra IgA. Caso o soro do paciente contenha alguma forma de IgA detectável, é menos provável que esse reaja à IgA contida nos produtos (216). Deve haver cuidado adicional na administração de IGIV em indivíduos que tenham IgA indetectável nos exames laboratoriais (216). O risco de anafilaxia deve ser levado em conta também nos casos de pacientes com reações documentadas à IgA em produtos derivados do sangue (216).

REGISTRO DAS INFORMAÇÕES DA IGIV A SER UTILIZADA NA INFUSÃO

Assim como ocorre com toda infusão de produto hemoderivado, o número do lote, data de vencimento e dosagem administrada devem ser registradas no prontuário do paciente, num banco de dados central, ou de preferência em ambos. Esse registro ajudará a reconhecer tendências para tolerância do paciente à IGIV ou identificar um lote específico desse produto que pode ser recuperado (216).

4.2.3.2 Integridade da IGIV a ser utilizada na infusão

Antes de iniciar a infusão, os frascos de IGIV devem ser cuidadosamente examinados na busca de evidências de violação da embalagem do produto bem como do frasco e seus lacres. Qualquer evidência de violação deve ser comunicada imediatamente ao fornecedor e/ou produtor, e a IGIV não deve ser infundida no paciente (216).

Todas as IGIV liofilizadas devem ser inspecionadas antes e depois de sua reconstituição. Além disso, o produto, uma vez em solução, deve ser inspecionado quanto à clareza do líquido reconstituído e para ter certeza de que não contém partículas, precipitados ou fibras. Nenhuma IGIV deve ser infundida se houver evidência de partículas em suspensão, precipitantes ou turvação (216).

A importância de checar a integridade do produto antes e após sua reconstituição é a de se evitar a infusão de um hemoderivado com características alteradas ao paciente já imunocomprometido (216). Além disso, a infusão de IGIV com partículas eleva o risco de eventos adversos.

Outro aspecto importante a ser verificado é o fato de que a IGIV deve estar à temperatura ambiente antes da infusão no paciente. Por outro lado, também deve ser observado que a IGIV não deve chegar ao local de infusão já em temperatura ambiente (216), o que indica possível falha no processo de conservação desse hemoderivado. A integridade da IGIV nesses casos pode estar comprometida, pois extremos de temperatura (congelamento ou aquecimento) podem levar à desnaturação proteica desse hemoderivado (216) e, conseqüentemente, elevar o risco de eventos adversos. Sob quaisquer circunstâncias, nenhuma IGIV deve ser colocada no forno micro-ondas com o objetivo de acelerar o tempo de aquecimento desse produto à temperatura ambiente (216).

4.2.3.3 Avaliação durante a infusão

Ao início da infusão de IGIV o enfermeiro deve estar atento à documentação de todo o processo. Elementos importantes como identificação da criança (nome e idade); marca comercial da IGIV, lote e fabricante; horário da reconstituição ou fracionamento e horário do início / término da infusão devem fazer parte do registro no prontuário. Além disso, todos os dados da avaliação global da criança, bem como de registros das intercorrências também são imprescindíveis (216).

4.2.3.3.1 Ajuste das taxas de infusão

Um dos pontos mais importantes na infusão da IGIV recai sobre a velocidade de infusão desse hemoderivado. Muitos eventos adversos estão diretamente relacionados às infusões muito rápidas. Apesar do desconforto do paciente em decorrência de infusões com tempo muito prolongado, é essencial que o enfermeiro busque orientá-los sobre os possíveis efeitos adversos decorrentes da velocidade elevada de infusão.

A infusão da IGIV deve ser feita conforme a prescrição médica, que conterá basicamente o nome do hemoderivado, o volume, a via de administração, bem como a velocidade de infusão (216). Nos casos em que a taxa de infusão não estiver explicitada, deverá ser atendido o seguinte princípio: iniciar a infusão de forma lenta, com incrementos de velocidade a cada 15 ou 30 minutos, conforme a tolerância do paciente, tendo como base as recomendações de velocidade estipuladas pelo fabricante (216).

4.2.3.3.2 Verificação de sinais vitais

A avaliação dos sinais vitais durante o processo de infusão de IGIV deve ser feita antes de cada mudança de taxa de infusão (216), com o objetivo de checar quaisquer alterações significativas como o aumento ou diminuição dos valores pressóricos, aumento na frequência respiratória ou sofrimento respiratório relacionado à sobrecarga hídrica, ou ainda se há aumento da temperatura corporal e calafrios (216).

Deve ser avaliada a relevância clínica de quaisquer alterações percebidas, antes de comunicar ao médico assistente. Deve-se levar em conta que determinadas alterações podem não ter valor clínico, como por exemplo, uma diminuição da pressão arterial registrada no período de sono de uma criança durante a infusão de IGIV. Por outro lado, uma queda da pressão arterial registrada numa criança associado a outros

sinais como ruborização cutânea e dificuldade respiratória têm maior relevância clínica tendo em vista a possibilidade de anafilaxia (216).

Dessa forma, se mudanças clínicas significativas comprovadas pelos valores de sinais vitais forem percebidas durante a infusão, deve ser diminuída a velocidade do gotejamento pela metade da taxa atual, ou mesmo interromper temporariamente a infusão (216). A taxa de infusão deve ser aumentada de forma lenta e gradual e o enfermeiro deve concomitantemente fornecer os tratamentos necessários para alívio dos sintomas, mediante avaliação conjunta com o médico.

4.2.3.3.3 Verificação de eventos adversos

O mecanismo de ocorrência desses eventos adversos ainda não é completamente esclarecido, mas parece envolver o aumento de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o Fator de Necrose Tumoral paralelamente as concentrações de agregados de IgG (217). Alguns autores afirmam que de 15 a 30 % dos indivíduos que recebem IGIV apresentam algum tipo de reação cuja gravidade varia de moderada a severa (216).

Pacientes submetidos à terapia de reposição de imunoglobulina, comumente apresentam como eventos adversos: cefaleia, rubor, calafrios, dor nas costas, náuseas/vômito, febre, mialgia, sensação de aperto no peito, respiração curta, taquicardia, mal-estar, tontura e hipotensão (217).

O aparecimento desses sintomas pode ser percebido logo após o início da infusão (217), entre os 30 a 60 primeiros minutos (216), mas podem aparecer a qualquer momento do tratamento (217). Apesar de que a maioria dessas reações é moderada e autolimitada (216), a diminuição desses eventos pode ser obtida mediante a redução da taxa de infusão a cada 15 minutos, até o desaparecimento dos sintomas (217).

Se essas reações evoluírem de forma intolerável para o paciente, a infusão deve ser suspensa imediatamente. A infusão poderá ser reiniciada após intervalo de tempo apropriado, mediante julgamento clínico do

médico. Se a infusão for reiniciada, a velocidade de infusão deve ser ajustada conforme as mesmas recomendadas para um paciente que nunca recebeu IGIV (217).

As reações infusionais ocorrem principalmente em indivíduos que recebem a IGIV pela primeira vez, ou quando esse passa a receber uma nova marca de IGIV ou por outra da qual ele não tenha recebido nos últimos meses (216). Com o objetivo de melhorar o entendimento desses eventos adversos, alguns autores organizaram esses eventos nas seguintes categorias (216):

- **reações pirogênicas:** esses tipos de reações são caracterizados por um significativo aumento da temperatura corporal e não usualmente por sintomas sistêmicos. Nas crianças, a febre é o evento adverso mais comum. O gerenciamento das reações pirogênicas agudas inclui o uso de antipiréticos como o acetomifeno ou o ibuprofeno. Indivíduos que de forma repetida apresentam elevações de temperatura durante a administração de IGIV podem ser beneficiados pela utilização de pré-medicação antipirética em torno de uma hora antes do início da infusão.

- **reações alérgicas:** esses eventos estão associados normalmente com mecanismos alérgicos e incluem hipersensibilidade à IGIV ou a seus componentes, dos quais principalmente a IgA. Esses tipos de reações são clinicamente importantes, pois podem ocasionar reações de anafilaxia graves, contudo parecem ser bastante incomuns e normalmente não impedem novas infusões de IGIV. Os pacientes que têm reações alérgicas relacionadas à infusão de IGIV referem que essas costumam apresentar sintomas de desconforto e mal-estar, especialmente uma sensação de aperto em torno do pescoço, tórax ou abdome. Também podem estar presentes dificuldade de deglutição, sensação de sufocamento/asfixia ou dificuldade para respirar. Outros sintomas da anafilaxia pós-infusão de IGIV incluem ainda sibilância, *rash*, urticária, pulso fraco ou rápido, hipotensão, sudorese, gastralgia transitória acompanhada ou não de

náuseas, vômitos ou diarreia. O gerenciamento dessas reações alérgicas deve ser feito mediante a parada imediata da infusão e manutenção do acesso vascular. O médico pode solicitar a administração venosa imediata de medicamentos para corrigir esses efeitos como anti-histamínicos. Com essa conduta inicial os sintomas normalmente tendem a desaparecer. No caso de qualquer reação alérgica o médico assistente deve ser imediatamente notificado. Autores relatam que esse tipo de reação, em muitos casos, mimetizam as reações alérgicas verdadeiramente mediadas por IgE. Contudo, a reação alérgica em tela se dá na realidade pela ativação do sistema complemento ou de outros sistemas mediadores através da IGIV. Se com as medidas iniciais os sintomas não desaparecerem, ou mesmo apresentarem piora do quadro, o paciente deve ser colocado em decúbito dorsal (se não houver evidências de insuficiência cardíaca ou sobrecarga de líquidos), administrado adrenalina, comunicado o fato ao médico assistente e preparada a transferência para uma unidade de emergência/terapia intensiva. A infusão da IGIV não deve ser reiniciada se os sintomas são consistentes com o de uma reação alérgica. Nesses casos, o médico deve decidir clinicamente qual outro tipo de IGH deve ser adotado para o paciente nas infusões subsequentes.

- **sintomas vasomotores:** essas reações podem estar acompanhadas ou não de manifestações cardíacas. Como sinais e sintomas, a pressão arterial pode aumentar ou diminuir podendo ser acompanhada de taquicardia e rubor. Os indivíduos com reações vasomotoras podem referir como sintomas associados respiração curta e sensação de aperto no peito. A redução da velocidade ou mesmo parada momentânea da infusão pode aliviar os sintomas. Nos indivíduos que apresentam hipotensão, pode ser necessária hidratação adicional e/ou uso de adrenalina.

- **reações anafilactóides (reações sistêmicas não-alérgicas):** elencadas nessa categoria de reações estão incluídas a cefaleia, vertigem ou tontura. Os indivíduos também podem referir calafrios, náusea, vômito,

dor nas costas ou na região do quadril, mal-estar, mialgias e artralgias. Uma manifestação rara que está incluída nessa categoria é a rigidez muscular, que normalmente é uma exacerbação dos calafrios que se estendem por todo o corpo com tremores vigorosos. Essas reações costumam ser documentadas nos casos de infusões de IGIV em velocidade extremamente rápida, mas também podem ser comuns em pacientes que nunca receberam IGIV ("virgens" de tratamento) e/ou que são hospedeiros de infecções crônicas. Essas reações são bem caracterizadas por ruborização e aquecimento da pele, calafrios, cefaleia, vertigem, náusea, vômito e sensações de dor muscular. Também é comum que os pacientes relatem ansiedade e, em alguns casos, uma sensação de "morte iminente". Parece ser frequente o fato de que esses pacientes apresentam muito mais o aumento da pressão arterial do que hipotensão, o que ajuda a distinguir essa reação da reação anafilática verdadeira. A conduta nos casos dessas reações anafilactóides deve ser iniciada com a redução da velocidade ou mesmo a interrupção temporária da infusão. A infusão pode ser reiniciada quando os sintomas começarem a declinar, o que normalmente ocorre dentro de 30 minutos. Nesses casos, a velocidade de infusão deve ser reduzida à metade do valor prévio ao início dos sintomas, e deve ser gradualmente aumentada até à taxa de infusão recomendada seja alcançada.

O enfermeiro deve estar atento para o fato de que cada paciente tolera uma velocidade de infusão diferenciada, inclusive de acordo com o tipo e marca de IGIV utilizada. Em geral, a tolerância para administração de IGIV está, em média, entre 2 a 4 horas. Uma medida que pode ajudar os indivíduos que já experimentaram eventos adversos em infusões anteriores é a utilização de pré-medicação em torno de uma hora antes do início da infusão, como um corticosteroide, acetomifeno ou qualquer outro analgésico anti-inflamatório não esteroide. Se o paciente tiver que receber uma infusão mais prolongada, essa pré-medicação pode ser administrada novamente entre 4 a 6 horas depois da dose anterior. O uso dessas medicações deve ser avaliado conjuntamente com o médico,

particularmente no caso dos anti-histamínicos que, se por um lado auxiliam na remissão de eventos adversos da terapia com IGH, por outro podem mascarar reações potenciais. O enfermeiro também deve estar atento para o fato de que conforme a tolerância do paciente à IGIV for aumentando o uso da pré-medicação deve ser reduzido até ser descontinuado.

- **reações pós-infusionais:** são categorizadas nessa classificação aquelas que ocorrerem entre 48 e 72 horas após o término da infusão de IGIV. Os sintomas descritos na literatura (cefaleia, febre baixa, náusea, artralgias e mal-estar generalizado) demonstram que não são graves, mas podem interferir na qualidade de vida desses indivíduos. O gerenciamento dessas reações pode ser feito mediante o uso de analgésicos, anti-histamínicos e esteroides sistêmicos em baixa dosagem. Os indivíduos que tem histórico de cefaleia intensa ou enxaqueca podem manifestar essas reações até 72 horas depois da infusão. Ocasionalmente pode ocorrer manifestação de meningite asséptica, com sintomas meníngeos ao exame físico.

4.2.3.3.4 Verificação de eventos adversos graves e outras complicações

Considerando que toda IGIV tem risco potencial de eventos adversos, principalmente quando infundidas em pacientes suscetíveis, o enfermeiro tem papel importante na supervisão e monitoramento da infusão desse hemoderivado (217).

Entre os eventos adversos graves descritos na literatura especializada estão incluídos: a anafilaxia de IgA, a meningite asséptica, a insuficiência renal aguda, os eventos tromboembólicos (217) e a lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI) (216).

Dada à gravidade desses eventos, os mesmos demandam vigilância rigorosa na avaliação dos pacientes de risco potencial e conduta cautelosa

quanto à velocidade de infusão e monitoramento dos sinais e sintomas relacionados à ocorrência desses eventos adversos. Segue descrição detalhada dos referidos eventos (217):

ANAFILAXIA DE IgA (217)

Este tipo de reação adversa apesar de grave não é muito comum. A anafilaxia é mediada pela produção de anticorpos anti-IgA do paciente contra moléculas de IgA presentes na IGIV. É importante enfatizar que qualquer quantidade, por mínima que seja, de IGA nas IGIV é suficiente para desencadear reação anafilática em crianças suscetíveis.

São considerados indivíduos suscetíveis àqueles que possuem anticorpos anti-IgA ou que tenham histórico de eventos adversos graves à administração de imunoglobulina humana.

Para avaliação do risco desse tipo de anafilaxia é importante a quantificação de IgA sérica, e em alguns casos, exames especializados para detecção de títulos de anticorpos anti-IgA. Como toda IGIV contém algum traço de IgA, seu uso está contraindicado em pacientes com deficiência de IgA que possuem anticorpos anti-IgA.

MENINGITE ASSÉPTICA (217)

Esse evento adverso caracteriza-se por uma condição clínica que se manifesta geralmente, nas primeiras 24 horas após a infusão de IGIV. Os sintomas da meningite asséptica são: cefaleia intensa, meningismo, fotofobia, letargia, náuseas e febre, com duração de 3 a 5 dias e resolução espontânea. O diagnóstico definitivo inclui pleocitose e elevados níveis proteicos no líquido (216,217).

São considerados pacientes de risco para meningite asséptica, os indivíduos que recebem tanto baixas (300-800 mg/kg/dose) (216) como altas doses de IGV (1-2 g/kg/dose) (217), administradas em velocidades elevadas de infusão, particularmente nos portadores de cefaléia e/ou enxaqueca(217).

Diante do exposto, algumas medidas para prevenção da meningite asséptica pós-infusional estão indicadas, como por exemplo: baixa velocidade de infusão, baixa concentração de IGIV (3%), hidratação pré e pós-infusional. Cabe destacar ainda, que o uso de esteroides como pré-medicação parece não ter efeito preventivo desejado contra a enxaqueca pós infusional (216,217).

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

O papel das IVIG na causa da insuficiência renal aguda pós-infusional ainda é desconhecido(217). Entretanto, sabe-se que os eventos adversos potenciais envolvendo os rins incluem insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal e nefrose osmótica. Poucos relatos na literatura (216) referem aumento da creatinina sérica, oligúria e insuficiência renal aguda entre o 1º e o 7º dia após a infusão de IGIV. Autores (216) relatam que a hiperosmolalidade e a presença de sucrose são fatores que contribuem para a ocorrência de eventos adversos renais (19).

São considerados indivíduos com risco potencial para esse evento adverso, os seguintes: crianças com doença renal pré-existente; diabetes; depleção de volume; sepse; crianças que recebem drogas nefrotóxicas (216,217).

Recomenda-se que seja feita uma avaliação clínica para identificação prévia do potencial risco de insuficiência renal aguda relacionada à infusão de IGIV. Nesse caso, cabe ao enfermeiro avaliar junto ao médico a necessidade de (216,217):

- *realização de exames laboratoriais* para determinação do *baseline* da função renal antes da primeira infusão e monitoramento desses índices em intervalos regulares durante o tratamento;
- *hidratação antes e depois da infusão*, dependendo da condição clínica da criança;

- *uso mínimo* ou se possível, *não concomitante*, de drogas com característica nefrotóxica;
- *redução da velocidade de infusão, da concentração e/ou dose*, além de aderência aos protocolos específicos de cada fabricante para pacientes com fatores de risco renal;
- *orientação adequada aos pacientes para reportarem sintomas pós-infusão*: oligúria, anúria, aumento súbito de peso, retenção de líquidos, edema ou respiração curta.

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS (217)

Da mesma forma que na insuficiência renal aguda pós-infusão de IGIV, o mecanismo exato pela qual eventos tromboembólicos ocorrem após a administração desse hemoderivado também não é conhecido. Ao que parece, há alguma associação entre a hiperviscosidade resultante da infusão de IGIV. Há evidências de que há uma associação entre os níveis de IgG e a ocorrência de eventos adversos. Os achados demonstram que níveis de IgG acima de 18g/L levam a um aumento na viscosidade do sangue (216,217).

Há evidências também de que a não remoção do fator XIa na produção de IGH pode contribuir para a estimulação da cascata de coagulação nos pacientes de risco (216,217). Acredita-se ainda que hiperviscosidade esteja fortemente associada com a hiperosmolalidade, alta concentração de IGIV e rápida infusão desse hemoderivado (216,217).

Medidas como a reconstituição da IGIV liofilizada com água destilada para diminuir a osmolalidade, a diminuição da concentração desse hemoderivado e a diminuição da velocidade de infusão podem ser importantes para a diminuição da possibilidade de evento tromboembólico (217).

Dentre os indivíduos considerados com risco aumentado para ocorrência de tromboembolismo pós-infusão de IGIV adaptados para a população infantil, tem-se: hipertensos, diabéticos, doença cardiovascular (hipercolesterolemia, aterosclerose), gamopatia monoclonal, obesidade e imobilidade (216,217).

O acompanhamento e prevenção de tromboembolismo nesses pacientes de risco podem ser feitos com: testes laboratoriais pré-infusão (viscosidade sérica e PTT); uso de IGH com baixa osmolalidade e concentração; infusão de IGH com baixa velocidade (2mg/Kg/min.); infusão de IGIV em unidade de saúde na presença de um médico; uso de anti-agregantes plaquetários e anticoagulantes podem ser considerados de acordo com avaliação individual de cada paciente e a critério médico (217).

LESÃO PULMONAR AGUDA RELACIONADA À INFUSÃO (TRALI) (216)

Existem registros na literatura de edema pulmonar não cardiogênico, também denominado TRALI, associados à infusão de IGIV. Trata-se de um evento raro, porém, caracteriza-se como uma complicação devastadora na terapia com hemocomponentes. Sua forma clínica apresenta angustia respiratória severa, hipotensão, febre, dispneia e taquicardia. Os indivíduos com TRALI também apresentam edema pulmonar, hipoxemia, função ventricular esquerda normal e febre com início típico entre 1 a 6 horas depois da infusão da IGIV.

A conduta a ser realizada nesses pacientes inclui necessariamente suplementação de oxigênio com suporte ventilatório adequado. Após a instituição dessas medidas, a literatura relata que os sintomas tendem a regredir nas primeiras 96 horas. Sendo assim, os pacientes que recebem IGIV devem ser rigorosamente monitorados para sintomas de eventos adversos pulmonares graves. Caso haja suspeita de que um indivíduo tenha risco de desenvolver TRALI, testes laboratoriais podem ser realizados em busca de anticorpos anti-neutrófilos tanto no paciente como na IGIV.

4.2.3.4 Avaliação pós-infusão

4.2.3.4.1 Registro da infusão e condutas gerais

Elementos importantes como identificação da criança (nome e idade); marca comercial da IGIV, lote e fabricante; horário da reconstituição ou fracionamento e horário do início / término da infusão devem ser checados se foram devidamente registrados no prontuário. Além disso, todos os dados da avaliação global do paciente no pré, trans e pós-infusão, com ênfase aos registros das intercorrências, merecem atenção especial (216).

Toda e qualquer reação infusional e/ou pós-infusional significativa deve ser registrada em prontuário e comunicada ao serviço de farmácia hospitalar bem como documentada ao fabricante e à agência reguladora (sistema de vigilância da ANVISA).

Toda amostra de sangue colhida deve ser devidamente identificada e encaminhada para análise laboratorial e o enfermeiro tem como papel acompanhar os resultados em conjunto com o médico para avaliar quaisquer modificações futuras no plano de infusão de cada criança ou mesmo na avaliação laboratorial subsequente.

4.2.3.4.2 Orientações ao paciente para alta

É de fundamental importância, especialmente nos pacientes que receberam IGIV pela primeira vez, que sejam informados com bastante clareza aos responsáveis quais possíveis sinais e sintomas importantes de reação infusional devem ser observados após a alta hospitalar. Nesse sentido o enfermeiro deve abordar os principais sinais / sintomas a serem monitorados após a alta, como por exemplo, diminuição do débito urinário, aumento súbito de peso, retenção de líquidos / edema, respiração curta e rápida, dentre outros, que devem ser reportados imediatamente ao médico assistente (216).

4.2.3.5 Intervenções de enfermagem nos eventos adversos

O enfermeiro deve prover, em local acessível, informações claras sobre os planos de ação e conduta acerca das intervenções de enfermagem nos eventos adversos relacionados à terapia com a IGIV conforme o grau de gravidade. Essa conduta visa assegurar que essas informações estejam disponíveis para toda a equipe de enfermagem auxiliando-a na rápida tomada de decisão (218).

O Quadro 6 agrupa as intervenções de enfermagem conforme o tipo de evento adverso (216).

Quadro 6 - Intervenções de enfermagem conforme o tipo de evento adverso

Tipos de Reação	Intervenções de Enfermagem
Anafilactóides	<p>Calafrios e tremores: diminuir a velocidade ou parar a infusão; administrar ibuprofeno, aspirina e/ou difinedramina.</p> <p>Cefaleia: administrar acetomifeno, ibuprofeno ou outro antitérmico/analgésico não esteroide. Continuar o uso após a infusão a cada 3 a 6 horas por 24 a 48 horas, conforme prescrição médica.</p> <p>Enxaqueca: administrar medicamentos anti-enxaqueca conforme prescrição médica, tão logo os primeiros sintomas apareçam a fim de otimizar os resultados com essas medicações. Nesses casos esteroides orais ou intravenosos podem auxiliar na diminuição da intensidade da cefaleia. Dentre as intervenções não-farmacológicas que o enfermeiro pode utilizar incluem, redução da luminosidade ambiente, aplicação de compressas geladas e aumentar ingestão de líquidos antes e durante a infusão.</p> <p>Mal-estar, sintomas gripais, mialgia e artralgia: o enfermeiro pode orientar a criança e sua família a repousar após a infusão de IGIV, a fim de minimizar as dores musculares e evitar a fadiga excessiva. Algumas crianças podem apresentar efeito antagônico imediato (aumento na energia e disposição), seguido de um período que requer repouso e descanso.</p>
Alérgicas	<p>Urticária: em indivíduos que nunca experimentaram urticária transitória nas infusões anteriores, normalmente os sintomas costumam aparecer logo após o término da infusão. Nesses casos o médico deve ser avisado, e conforme sua prescrição, administrar medicações como anti-histamínicos e/ou esteroides. O paciente deve ser observado para possíveis sinais de anafilaxia verdadeira e, nesse caso, o uso de adrenalina está indicado.</p> <p>Sintomas vasomotores (hipo/hipertensão, rubor ou taquicardia): diminuir a velocidade ou interromper a infusão de IGIV, ou conforme a necessidade, administrar fluidos na hipotensão conforme prescrição médica. A administração de diuréticos é indicada em casos de sobrecarga hídrica, conforme prescrição médica.</p> <p>Náusea e vômito: diminuir a velocidade ou parar a infusão de IGIV. Administrar antieméticos conforme prescrição médica, bem como administração de hidratação intravenosa.</p>

Dor nas costas, quadril e artralguas: diminuir a velocidade ou parar a infusão de IGIV, administrar ibuprofeno para aliviar o desconforto, aplicar compressas mornas e administrar outras medicações conforme prescrição médica.

Anafilaxia (hipotensão; forte sensação de desconforto; sensação de aperto no pescoço, peito ou abdome; dificuldade de deglutição, sensação de sufocação ou dificuldade de respirar; sibilância; rash ou urticária, pulso rápido e fraco; sudorese; gastralgia com ou sem vômito e diarreia): nesses casos o enfermeiro deve parar imediatamente a infusão de IGIV, administra anti-histamínico e notificar imediatamente o médico assistente. Se os sintomas não diminuírem, a criança deve ser posicionada em decúbito dorsal e administrada dose de adrenalina, conforme prescrição médica.

Eventos adversos raros

Meningite asséptica: pacientes acometidos por esse evento adverso devem ser encaminhados para uma avaliação neurológica para descartar outras causas de meningite. Os sintomas não são amenizados pela redução da velocidade ou mesmo interrupção da infusão. Além disso, a cefaleia não é resolvida com o uso de acetomifeno ou outros anti-inflamatórios não esteroides. O uso posterior de uma nova marca de IGIV pode auxiliar na prevenção de recorrência desse evento adverso. São raras as situações graves que necessitam de interrupção da terapia de reposição com IGIV.

Eventos trombóticos: pacientes de risco para a ocorrência desse evento adverso devem receber um protocolo de infusão conservador mediante a utilização de uma IGIV de baixa concentração (5%), aliado a uma taxa de infusão lenta com aumento gradual que não exceda o limite máximo de 4 mL/Kg/h.

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

4.2.4 Discussão da revisão das práticas de infusão de IGIV sob a ótica das evidências científicas

A IGIV é um hemoderivado caro, de difícil aquisição no mercado, que requer boas condições (armazenamento e distribuição) e práticas com padrão de qualidade (preparação e infusão) para minimizar custos, desperdício e eventos adversos.

A implantação no Brasil de sistemas de infusão de IGIV semelhantes aos desenvolvidos no exterior carece ainda de adequação a realidade do SUS. Até o presente momento no Brasil, os diferentes níveis de implantação de serviços para tratamento de crianças com IDP fazem com que as crianças e suas famílias enfrentem dificuldades, especialmente no que diz respeito ao processo de infusão de IGIV em unidades hospitalares.

Nesse sentido, a infusão de IGIV em crianças com IDP envolve uma complexa rede, cuja estrutura e funcionamento não são muito claras, nem para os usuários do SUS nem para os profissionais de saúde, em especial, a equipe de enfermagem que atende essa população.

No Brasil, ainda não estão disponíveis as adaptações sistemáticas de protocolos desenvolvidos no exterior à realidade do SUS e aos problemas próprios da população brasileira, como: desigualdades de acesso ao tratamento; dificuldades práticas no recebimento e na conservação do produto; e, inadequação das instalações hospitalares utilizadas para a infusão.

Nosso país necessita de uma normatização oficial para a gestão da infusão de IGH, cuja urgência é tanto maior quanto o produto atravessa uma crise de abastecimento em escala mundial, devido ao aumento explosivo do número de diferentes condições clínicas para as quais é prescrito (atualmente cerca de 90) (21), as quais competem com as IDP por estoques limitados. Penny *et al* (2002) (22) relatam o consumo de IGH, para o ano de 1996 nos EUA, de 6,14 kg/100.000 habitantes. Hanna *et al* (2003) (23) informam para Canadá, Alemanha e Austrália um consumo de 3,4 kg/100.000 habitantes, com uma perspectiva de aumento

de aproximadamente 15% ao ano. Para o Brasil (21), estima-se consumo de 0,3 a 0,6 Kg/100.000 habitantes/ano [compare-se com 1,5 kg/100.000 habitantes para a Inglaterra, um dos menores consumidores na Europa (22)] que, pela nossa capacidade limitada de processamento de plasma, é importado a preços elevados do mercado internacional (22). O aumento da demanda e o alto custo da importação de hemoderivados, inclusive a IGH, explicam a iniciativa de criar, por força da Lei nº 10.972 de 2 de dezembro de 2004, a HEMOBRÁS.

A par do investimento na produção, a racionalização do uso, incluindo a distribuição, conservação e infusão, é essencial para fazer frente a este desafio. Apesar das dificuldades apresentadas, o Governo Federal brasileiro tem empreendido esforços no sentido de organizar, sistematizar e normatizar o uso da imunoglobulina para todos os pacientes que dela necessitam, priorizando pacientes de IDP. Tal esforço já gerou dispositivos legais (consultas públicas e portarias) que determinam as prioridades no uso da IGIV, bem como a melhor forma de utilizá-la para o tratamento das mais diversas doenças.

Contudo, persiste a carência de elaboração de diretrizes específicas para a infusão de IGIV, especialmente para as equipes de enfermagem que diariamente asseguram esses cuidados altamente especializados, em contraste com a produção significativa de documentos voltados para a elaboração de diretrizes baseadas em evidência científica para justificar o uso de IGIV como tratamento.

Enquanto a prática de enfermagem relacionada à infusão de IGIV apresenta problemas bem definidos quanto à normatização, padronização e divulgação de práticas com padrão de qualidade para a enfermagem, a literatura científica específica dessa área, disponível nas principais bases de dados, carece de referências que atendam às necessidades de nossos profissionais de enfermagem, do ponto de vista da informação clara, organizada e hierarquizada sobre as etapas de infusão de IGIV, assim como os problemas e suas possíveis soluções. O SUS não dispõe de material governamental elaborado, impresso e distribuído nas unidades

que atendem a crianças com IDP atendidas com infusão de IGIV, como é necessário para a orientação dos profissionais que atendem crianças que recebem atenção especializada. Para remediar a esta situação, centros de infusão de diferentes partes do país adotam, conforme suas necessidades, condutas diferentes, sem possibilidade de recorrer a uma rede interinstitucional que pudesse compartilhar informações, limitações e soluções específicas para este procedimento.

Em relação aos artigos separados para síntese qualitativa, cabe ressaltar os seguintes aspectos: 7 tratam de *guidelines*, diretrizes e protocolos relacionados ao tratamento com IGIV, e destes apenas 4 foram escritos por e/ou para enfermeiros, com uma abordagem direcionada à infusão de IGIV por essa categoria de profissionais; nenhuma referência encontrada nas bases de dados aborda as práticas de infusão com enfoque para clientela pediátrica; fato esse que demonstra carência importante, pois as IDP, na sua maioria, se manifestam a partir da infância, e é, portanto, nessa faixa etária que se dá início ao tratamento crônico com reposição de IGIV, ou seja, uma parte expressiva da população que recebe IGIV não é contemplada com referências apropriadas à sua faixa etária.

Das referências que abordam em seus textos questões relativas à infusão de IGIV, apenas quatro autores (216–219) tratam detalhadamente de diretrizes práticas de infusão, ou seja, dos cuidados relativos às fases pré, trans e pós-infusão.

Considerando que as referências e os artigos encontrados: são fragmentários, no referente às informações sobre IGIV; abordam muito pouco os aspectos da infusão de IGIV em crianças com IDP; e, apresentam uma perspectiva apropriada à situação de saúde do Primeiro Mundo, fica clara a necessidade, que procuramos atender no presente trabalho, de as melhores práticas de enfermagem para infusão desse hemoderivado na clientela pediátrica, de forma útil para os profissionais de Enfermagem no Brasil.

Os artigos selecionados e que formaram a base das práticas de infusão de IGIV, pormenorizam cada etapa desse processo. Em cada uma dessas etapas é detalhada a avaliação do paciente nas fases pré, trans e pós-infusão e respectivas condutas, além das intervenções de enfermagem na vigência de eventos adversos.

As temáticas que mais se evidenciaram nas referências encontradas foram às relativas à avaliação global do paciente, com enfoque nas características de risco, e nos procedimentos de vigilância e prevenção de eventos adversos. Em geral, a produção científica se concentrou primordialmente na vigilância dos eventos adversos, pois parece ser o aspecto mais importante tendo em vista as repercussões diretas e indiretas na qualidade de vida desses pacientes.

Por outro lado, os artigos deixaram de abordar questões centrais acerca do cuidado de enfermagem à criança com IDP e sua família, como por exemplo: controle não-farmacológico da dor relacionado ao procedimento de punção venosa; atividades lúdicas para ambientação da criança ao processo de infusão de IGIV; e, importância da inserção da família no contexto da atenção à saúde dessas crianças, especialmente no que diz respeito às orientações sobre o reconhecimento de sinais e sintomas de intolerância de IGIV e de reações pós-infusionais.

Tais fatos se tornam agravados pelo fato de que as crianças com IDP que necessitam de reposição de IGIV enquadram-se na definição de McPherson *et al* (1998) (258) denominada de *Children With Special Healthcare Needs*, que em português corresponde à Crianças com Necessidades Especiais de Saúde (CRIANES)⁺⁺⁺.

Sendo assim, o cuidado a essas crianças é singular e exige uma atenção diferenciada por parte dos pais/cuidadores para garantir a continuidade do tratamento, pois de acordo com Neves e Cabral (2003) (259) “[...] o modo de cuidar dessas crianças envolve cuidados singulares

⁺⁺⁺ Para esses autores, CRIANES são crianças “têm ou estão em risco aumentado para uma doença crônica física, de desenvolvimento, condição comportamental ou emocional e que também requerem de saúde e afins de um tipo ou quantidade além do que exigido por crianças em geral”.

de natureza complexa, contínua e intensa por parte de seus cuidadores familiares [...]”.

Um último aspecto não abordado pelos artigos selecionados foi a questão das atividades lúdicas e do brinquedo terapêutico como ferramentas importantes para o cuidado dessa clientela. A brincadeira para a criança que se encontra em ambiente hospitalar para receber cuidados em saúde é importante, pois a ajuda a compreender o seu processo de tratamento, alivia tensões, temores e ansiedades e serve como ferramenta e aproximação entre a criança e o enfermeiro (260–262).

A síntese qualitativa dessa revisão sistemática, mediante análise das referências selecionadas, permitiu elaboração, pela primeira vez em língua portuguesa e dirigida ao profissional de Enfermagem, de diretrizes que cobrem os aspectos mais essenciais do procedimento de infusão de IGIV em pacientes com IDP. Tais diretrizes estão descritas a seguir nas Figuras 5 a 12, sob o formato de um fluxograma para organização do processo de infusão de IGIV nos pacientes com IDP, mediante enfoque para a classificação de risco e respectiva conduta em cada caso.

Cumprе ressaltar que se por um lado se trata de um instrumento que ainda carece de validação científica, por outro lado pode ser uma fundamentação para a prática dos profissionais que atendem a essa clientela, considerando a inexistência de material científico publicado em português nesse formato.

Figura 5: Estruturação geral para infusão de IGIV em pacientes com IDP

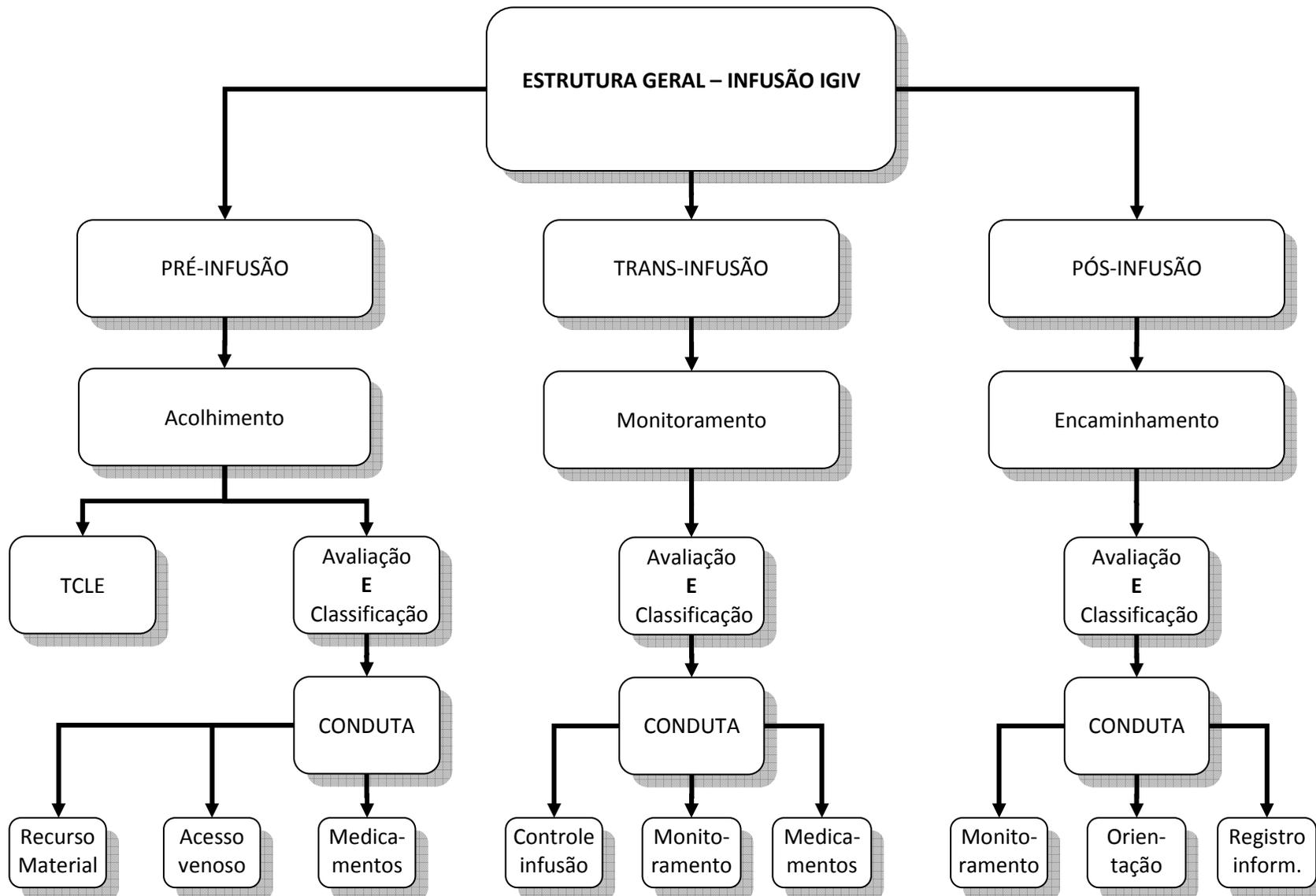


Figura 6: Fluxograma de assinatura do TCLE

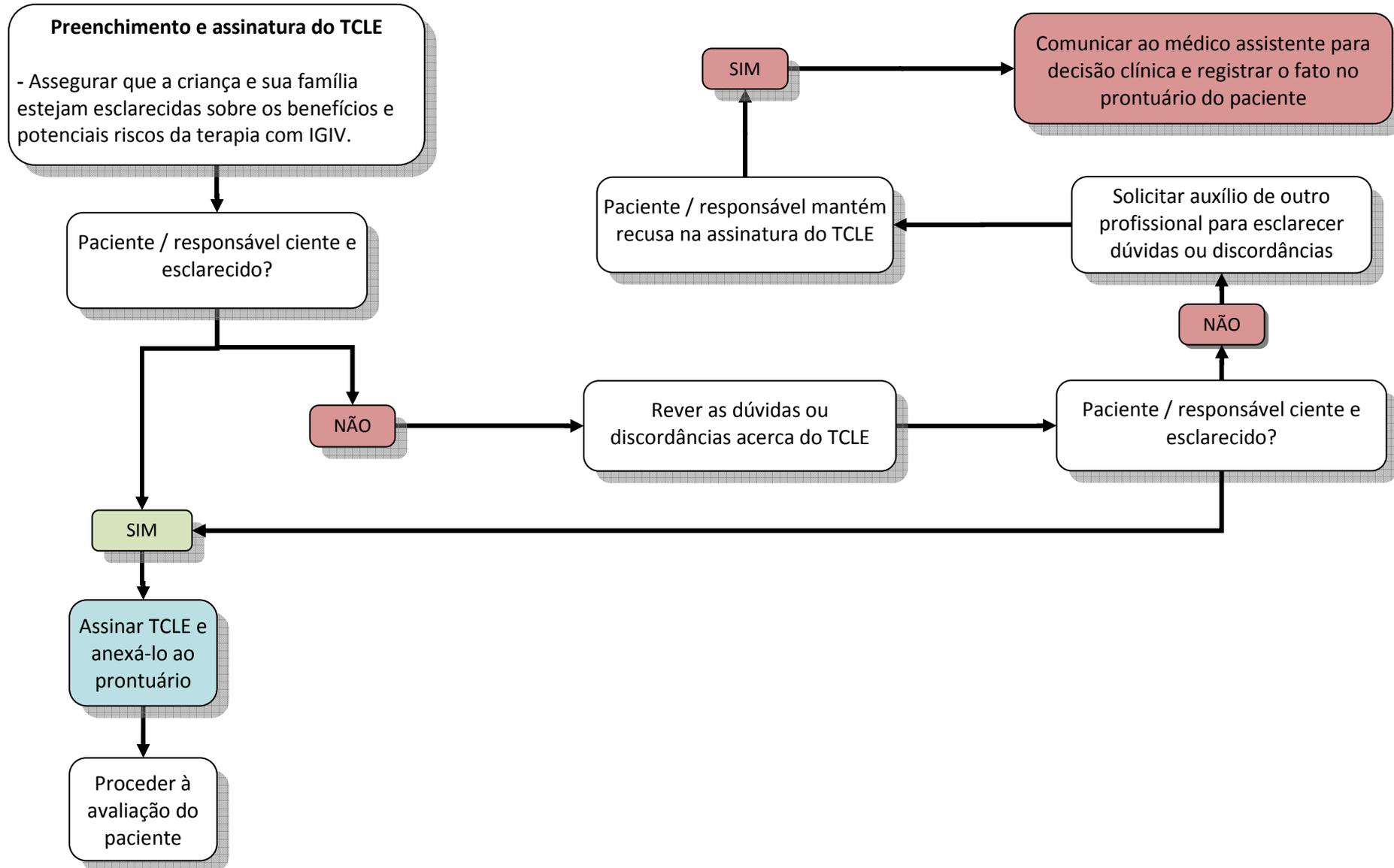


Figura 7: Fluxograma de avaliação do paciente durante infusão de IGIV

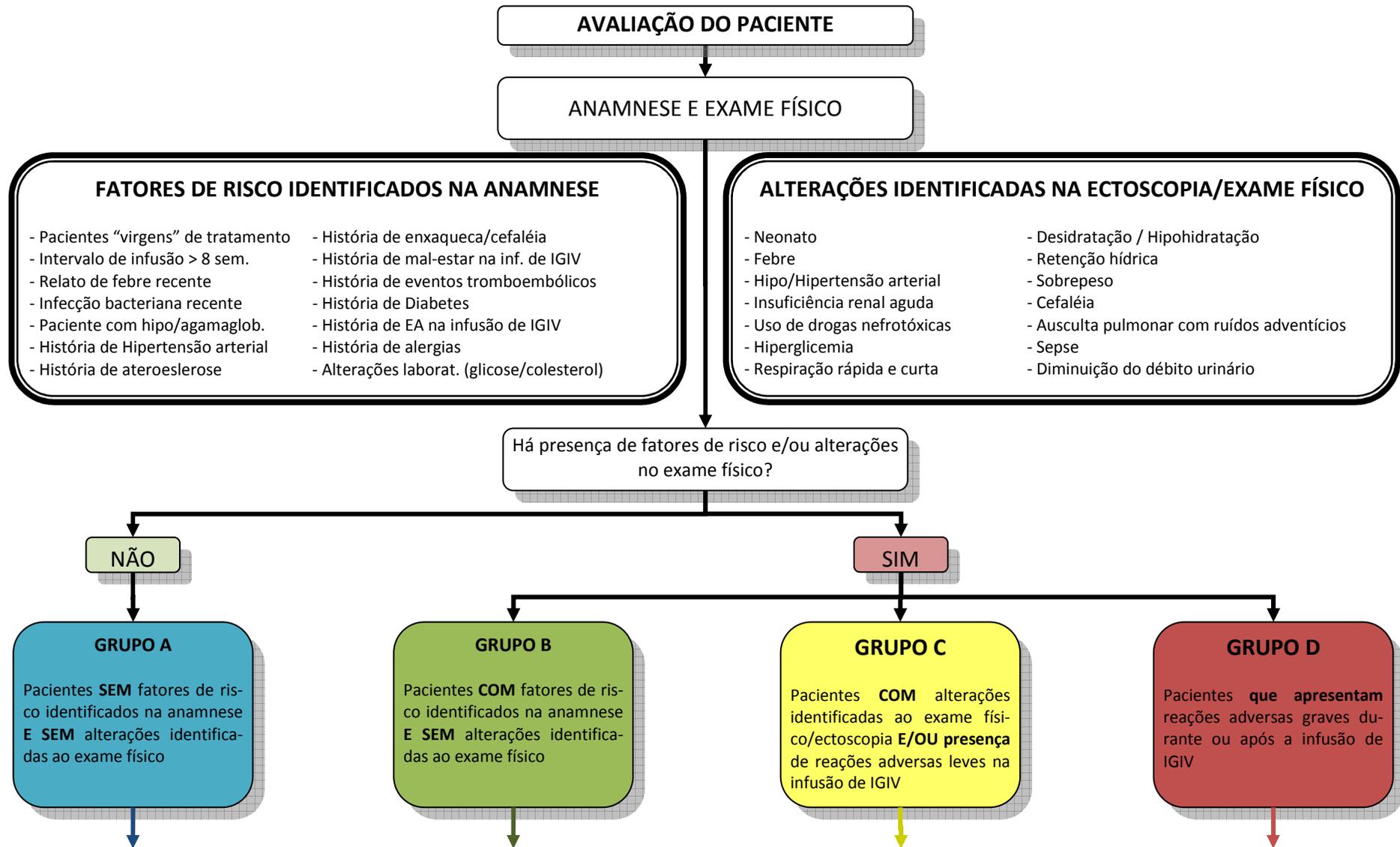


Figura 8: Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo A

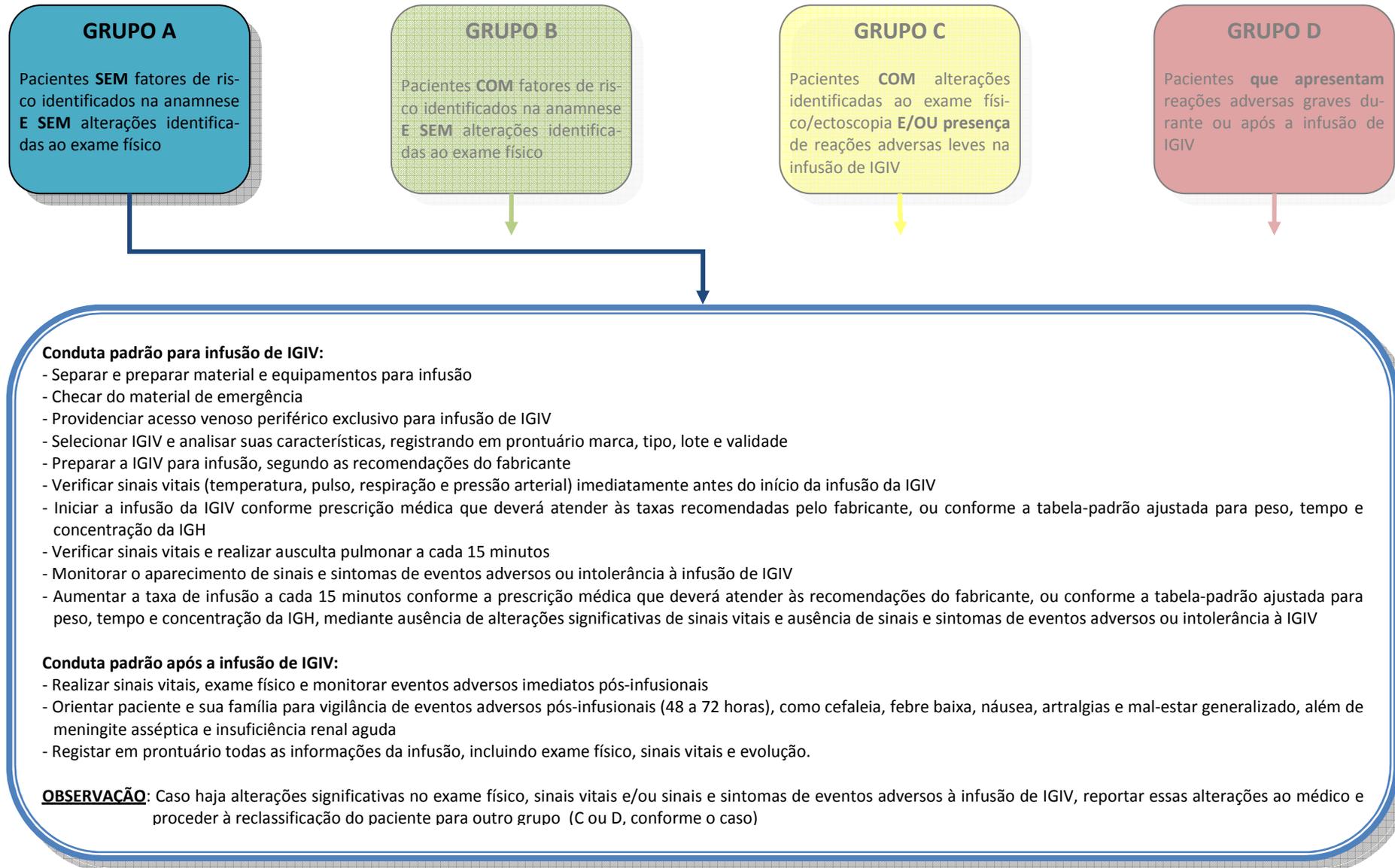


Figura 9: Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo B

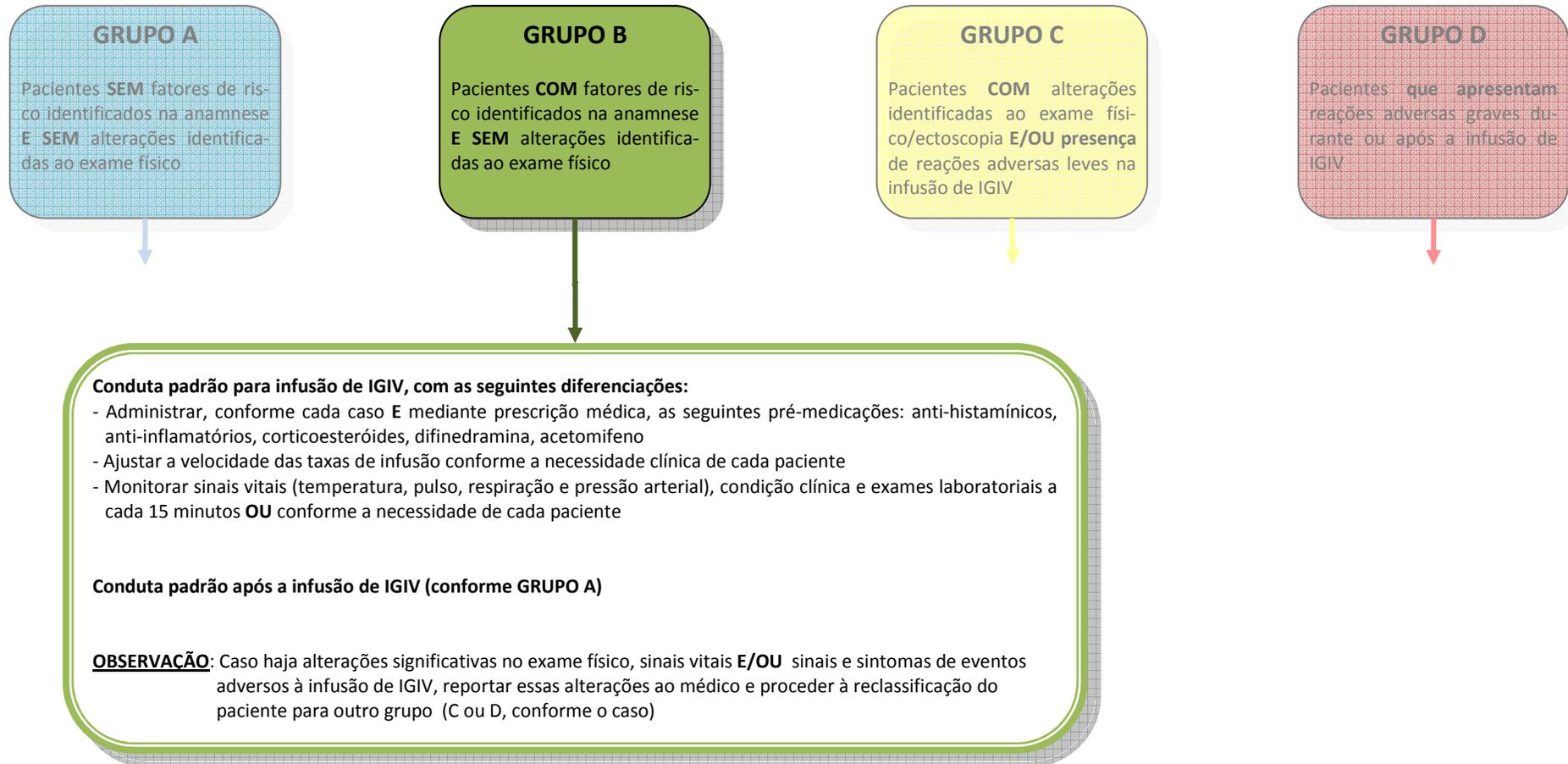


Figura 10: Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo C

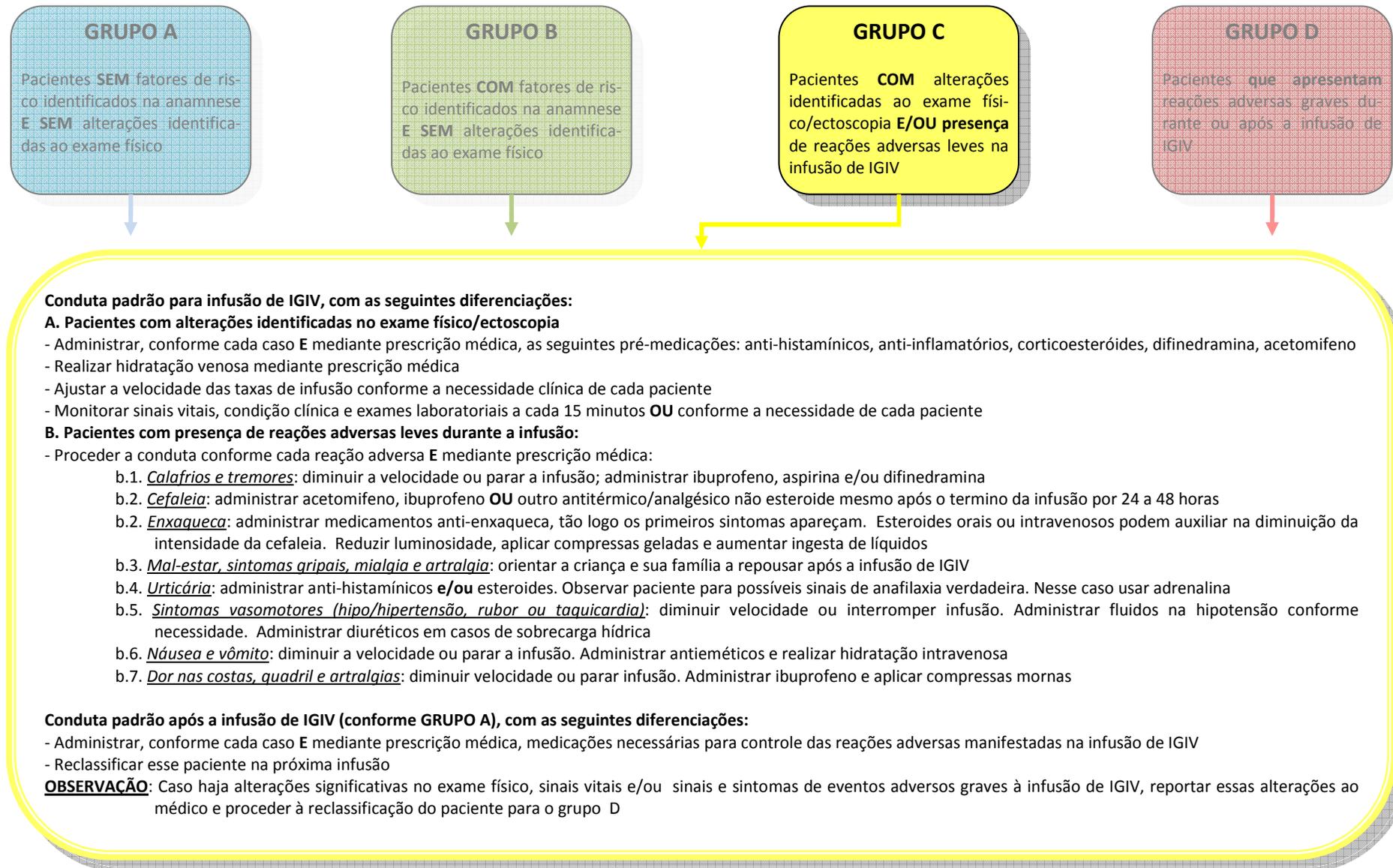


Figura 11: Conduta para infusão de IGIV - pacientes do Grupo D

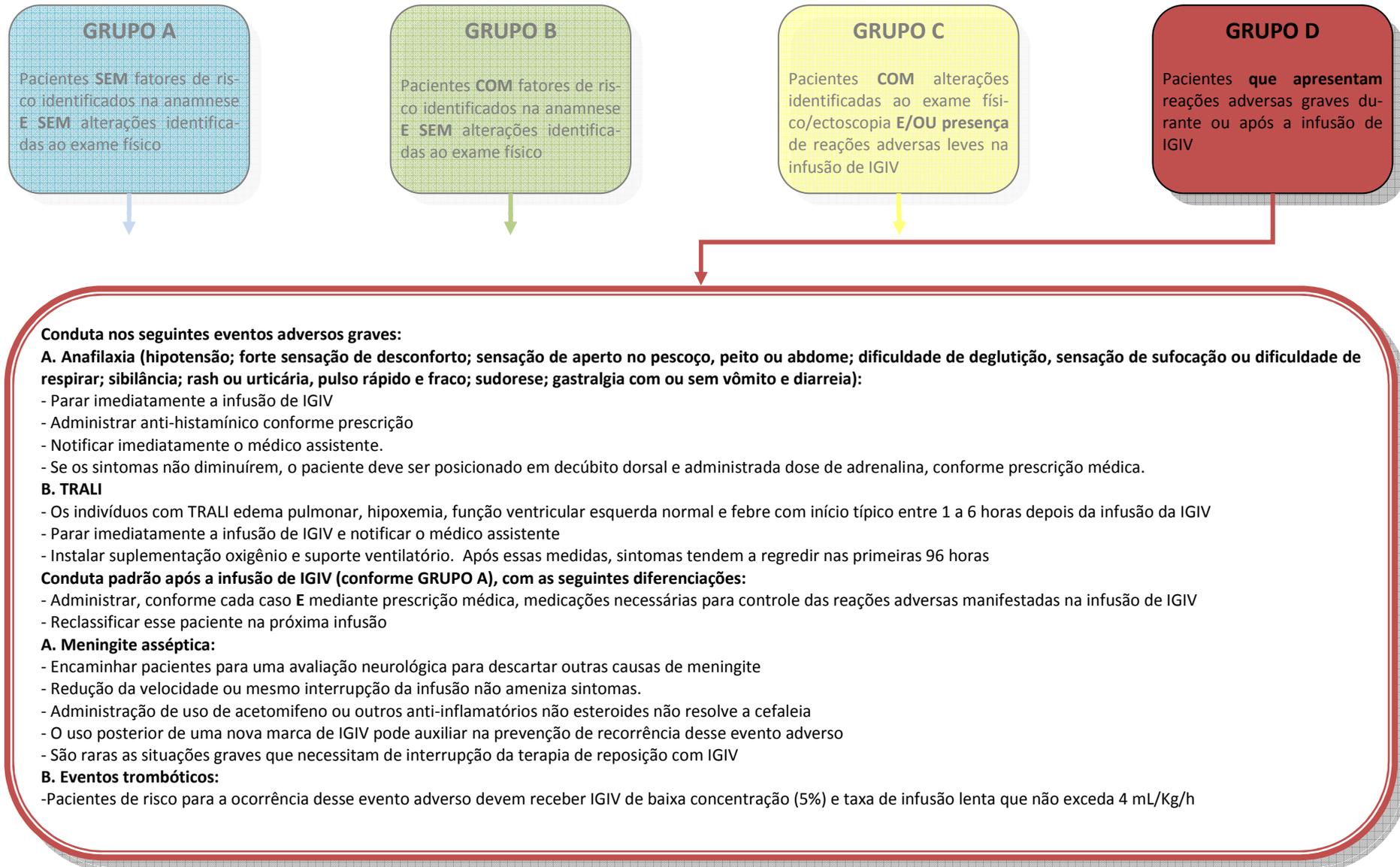
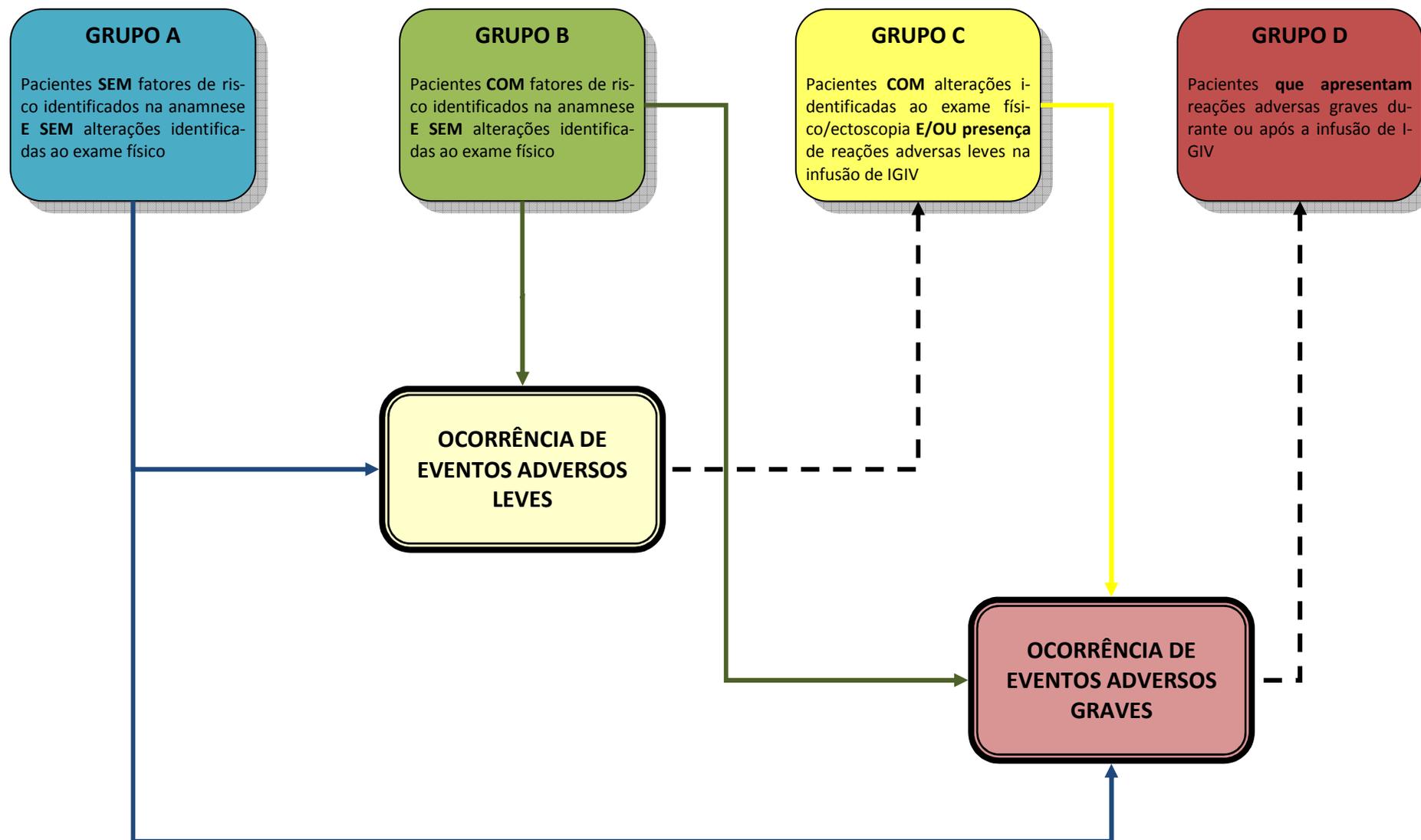


Figura 12: Reclassificação de pacientes na vigência de eventos adversos durante infusão de IGIV



4.2.5 Considerações finais acerca das práticas de infusão de IGIV à luz das evidências científicas no contexto do SUS

O tratamento de muitas formas de IDP requer infusão de IGIV, quase sempre por toda a vida. A administração deste hemoderivado, recurso caro e escasso, requer da Enfermagem cuidados altamente específicos, para a prevenção de efeitos adversos e melhoria da tolerância na infusão, evitando impactos diretos e indiretos na vida dos usuários frequentes. Se, por um lado, a literatura recuperada revelou grande quantidade de material relacionado ao tema das infusões de IGIV, evidenciou, por outro lado, uma relativa escassez na temática de práticas e guias de infusão, particularmente voltada para a equipe de enfermagem.

Apesar dessas limitações, a revisão permitiu repertoriar as práticas de infusão de IGIV em pacientes com IDP disponíveis no meio científico e organizá-las, de forma a permitir um melhor encadeamento do tema e proporcionar agilidade na tomada de decisão do enfermeiro. O documento resultante, até onde sabemos, não tem precedente na literatura brasileira sobre o assunto.

O fluxo de avaliação do paciente com IDP para infusão de IGIV proposto ao final dessa Tese ainda carece de validação, mas pode ser fonte de consulta sobre o tema para os profissionais que trabalham com essa clientela no âmbito do SUS.

5 CONCLUSÃO

5.1 Reflexões finais: *an overview*

Apesar da infusão de IGIV em pacientes com IDP ser um procedimento aparentemente simples, na realidade envolve uma rede complexa de atendimento que tem seu início delimitado pela dispensação desse hemoderivado e prossegue até a infusão propriamente dita nos serviços de referência.

Tendo em vista o alto custo agregado, o SUS tem disponibilizado os recursos financeiros necessários para que os pacientes de IDP recebam a IGH como parte de seu tratamento. Isto porque as IDP compõem a lista de doenças que são contempladas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e por consequência, a IGH necessária ao tratamento desses pacientes faz parte do conjunto de fármacos cujo financiamento é de responsabilidade governamental, particularmente do Ministério da Saúde (263).

Considerando que segundo o próprio Ministério da Saúde (2010) toda incorporação de novas tecnologias “[...] necessita seguir-se de uma adequada utilização na prática assistencial, de forma a gerar os melhores impactos esperados sobre a saúde da população [...]” (172), o Estado Brasileiro tem envidado esforços para criar PCDT que auxiliem no estabelecimento de prioridades para indicação e dispensação de medicamentos de alto custo, dentre eles, a IGIV.

É nessa direção que os resultados da primeira unidade temática da Tese buscam repertoriar, compreender e analisar criticamente a atual legislação brasileira que dispõe sobre as diretrizes do tratamento das IDP com IGH, num foco especial para a infusão de IGIV nesses pacientes, conforme reflexões que serão mais bem apresentadas no item 5.2.

Além das questões relacionadas às bases legais que norteiam o tratamento das IDP, é importante destacar que o processo de infusão de

IGIV nesses pacientes reúne uma gama de peculiaridades inerentes à natureza desse procedimento.

A infusão de IGIV em pacientes com IDP implica em cuidados especializados, particularmente da equipe de enfermagem que é a principal responsável por essa infusão. Tais cuidados visam tornar esse procedimento seguro para os pacientes que dele fazem uso, mediante a prevenção de eventos adversos e aumentando a tolerância desses pacientes ao hemoderivado.

Diretrizes para infusão de IGIV em pacientes com IDP estão disponíveis na literatura científica internacional, mas ainda fora do alcance do consumo científico da maior parte dos enfermeiros do SUS que atendem a essa clientela. Mesmo quando disponível essa informação científica ainda é insatisfatória se não for devidamente adequada à realidade brasileira, especialmente pelo fato de inexistir uma diretriz nacional sobre o assunto.

Além disso, boa parte dos pacientes portadores de IDP que realizam a infusão de IGIV como tratamento pertence à clientela pediátrica e, pela natureza de suas doenças e demandas de cuidados especializados, caracterizam-se como crianças com necessidades especiais de saúde (CRIANES) (258). Sob essa ótica, o cuidado de enfermagem prestado a tais crianças e suas famílias tem de ser diferenciado tendo em vista que, segundo Neves & Cabral (2008) esses indivíduos “[...] são clinicamente frágeis e socialmente vulneráveis e, conseqüentemente, suas cuidadoras familiares enfrentam desafios relacionados à complexidade do cuidar e à condição feminina [...]” (259).

É nessa direção que os resultados da segunda unidade temática da Tese buscam revisar e analisar criticamente as diretrizes científicas disponíveis nas bases de dados científicas que estão relacionadas à infusão de IGIV nos pacientes com IDP, conforme reflexões que serão mais bem discutidas no item 5.3.

5.2 Considerações sobre as bases legais que orientam o tratamento dos pacientes de IDP com IGIV

O mapeamento do processo de construção da legislação brasileira que norteia o tratamento da IDP com IGH revelou que a evolução dessa legislação é recente e apresentou mudanças significativas em seu conteúdo ao longo dos últimos anos.

Mais precisamente em meados de 2004 foi publicado o primeiro documento legal sobre o tema, a saber, uma consulta pública (125) expedida pela ANVISA, que teve como objetivo principal aprovar as diretrizes para o uso de imunoglobulinas no território nacional. Nesse documento foi postulada a classificação das indicações para uso de IGH mediante agrupamento em quatro níveis (indicações formais, aceitáveis, experimentais e não fundamentadas). Uma característica importante desse documento legal foi a falta de uma exigência de que as contribuições enviadas fossem fundamentadas em literatura científica conforme os moldes exigidos pela metodologia da MBE (ensaios clínicos de fase III e meta-análises).

Em seguida a essa primeira consulta pública da ANVISA, uma nova consulta (126) foi expedida dois meses depois pela SCTIE do Ministério da Saúde, com o objetivo principal de estabelecer PCDT para tratamento da IDP com predominância de defeitos de anticorpos. Enquanto o enfoque da primeira consulta pública da ANVISA fora o de definir as prioridades do uso de IGH dentre as diversas doenças listadas, nessa consulta pública o enfoque principal passou a ser apenas uma das indicações formais para uso de IGIV, nesse caso, as IDP.

Após consideração da consulta pública expedida pela SCTIE, o Ministério da Saúde publicou, três anos depois, a Portaria nº 495 de 11/09/2007 (127) que aprova os PCDT para IDP com predominância de defeitos de anticorpos, orientando dessa forma o tratamento desses pacientes no SUS. Três anos depois da publicação dessa portaria, a SCTIE

do Ministério da Saúde submete o conteúdo da mesma a mais uma consulta pública (128) para fins de atualização.

A análise crítica da legislação em vigor para tratamento com IGH no contexto do SUS demonstrou, num panorama mais abrangente, que o tratamento com esse hemoderivado tem sido avaliado criteriosamente pelo Ministério da Saúde, a fim de delimitar seu uso em situações clínicas em que este tratamento tenha eficácia comprovada na literatura científica. Essa comprovação deve estar fundamentada em estudos com bom nível de evidência, como os ensaios clínicos controlados e as meta-análises. A exigência metodológica feita quanto aos estudos apresentados reforça a evidência científica necessária para sustentar a indicação formal da IGIV como tratamento necessário para pacientes com IDP.

Por outro lado, pelo menos quatro aspectos importantes na análise crítica desses documentos legais merecem destaque.

O primeiro está relacionado ao fato de que na primeira consulta pública não se exigiu que contribuições enviadas fossem fundamentadas em literatura científica conforme os moldes exigidos pela metodologia da MBE, diferentemente das demais consultas públicas expedidas subsequentemente.

A explicação para essa mudança pode estar no fato de que a construção de PCDT exige que os estudos nos quais se apóiam essas diretrizes tenham uma robustez metodológica compatível com os requisitos da MBE. Se, por um lado, essa exigência eleva o nível da qualidade das evidências científicas aceitas para fundamentar as diretrizes propostas, por outro podem tornar-se um entrave nos casos onde estudos com alto nível de evidência sejam inexistentes.

Esse parece ser o caso das IDP, que se caracterizam como um grupo de doenças cujos centros de pesquisa têm dificuldade em recrutar números suficientemente grandes de pacientes para o desenvolvimento de estudos com bom nível de evidência científica, pela própria raridade desta classe de doenças. Essa constatação se reflete no resultado da análise da força de evidência das referências que embasam os dispositivos legais

selecionados. Considerando o total dessas referências, somente 27,5% apresentavam muito bom nível de evidência científica, segundo a metodologia da MBE, enquanto que 50% eram compostas por revisões realizadas por especialistas ou por forças-tarefa. A predominância de estudos de revisão, em detrimento dos estudos clínicos de alto padrão reforça a impressão de que nos dispositivos legais publicados houve dificuldade na obtenção de estudos com o desenho metodológico requerido.

Além disso, há que se considerar o fato de que todas as diretrizes científicas, em sua quase totalidade produzidas internacionalmente, requerem uma devida adequação à realidade brasileira no contexto do SUS.

O segundo aspecto importante a ser considerado foi o fato de que na primeira consulta pública havia dois subitens que abordavam exclusivamente a infusão de IGIV, sendo um sobre questões práticas dessa infusão e outro sobre efeitos colaterais no uso desses hemoderivados. Em contrapartida, nos outros documentos legais publicados *a posteriori*, os subitens supracitados foram suprimidos e seus conteúdos reduzidos a poucos parágrafos no texto.

Numa análise crítica mais minuciosa pode-se afirmar que os aspectos práticos da infusão foram colocados numa posição de importância muito inferior às indicações de uso de IGIV, ao longo das publicações dos dispositivos legais. A análise dos documentos primários *per se* não fornece informações objetivas quanto aos possíveis motivos dessas alterações de conteúdo. Entretanto pode-se inferir que tanto a necessidade, premente na época, de se definir prioridades para uso de IGH no SUS, como a quase inexistência de estudos com metodologia da MBE disponíveis acerca da infusão de IGIV tenham sido, ambos, fatores decisivos para as alterações percebidas no conteúdo desses dispositivos legais.

O terceiro aspecto a ser considerado na análise crítica dos documentos legais diz respeito ao enfoque do conteúdo desses

documentos. Percebe-se que há uma ênfase nas indicações clínicas da IGIV em detrimento dos aspectos práticos da infusão. Tal enfoque parece adequado se considerado que o objetivo desses documentos legais visa à criação de PCDT. No entanto, o processo de infusão de IGIV não é abordado com a pertinência necessária, pois aspectos importantes da infusão de IGIV não são esclarecidos, como a definição de atribuições, responsabilidades e critérios do exame físico do paciente antes da infusão e as normas de infusão propriamente ditas (velocidade de infusão, monitorização do paciente e vigilância dos eventos adversos).

A falta de uma orientação normativa acerca dos aspectos práticos da infusão pode se dar em vista da escassez de estudos que abordem esse tema, especialmente os direcionados para a equipe de enfermagem. Se for verdade a premissa de que a indicação precisa da IGH deve ser bem fundamentada para evitar o uso *off-label*, também é verdadeiro o fato de que orientações normativas que direcionem o profissional de enfermagem nas suas condutas durante a infusão são imprescindíveis para minimizar riscos e desperdício na infusão desse hemoderivado.

Tal fato tem relevância indiscutível se considerarmos dois aspectos importantes: a variabilidade nas formulações das marcas registradas para uso no Brasil e os diferentes tipos de IGIV que são distribuídos pelas Secretarias de Estado a cada licitação realizada. Neste contexto, não se reserva aos pacientes com IDP a possibilidade de escolha sobre qual tipo de IGIV deve receber, ou seja, não se leva em conta a sua tolerância. Sendo assim, se não forem observados os devidos cuidados na infusão de IGIV, conforme a necessidade de cada paciente, haverá maximização do risco de eventos adversos e intolerância ao hemoderivado com conseqüente prejuízo e desperdício do hemoderivado, falha na terapêutica e subsequente aumento do risco de morbidade desse paciente.

O quarto fato importante que emergiu da análise crítica dos documentos legais está relacionado à divulgação da informação das consultas públicas. Como instrumento que visa à efetiva participação da comunidade técnico-científica, população e gestores do SUS, as consultas

públicas, da forma como vem sendo divulgadas, parece não alcançar plenamente os objetivos a que se propõem.

Isto porque fora dos grupos muito restritos de sujeitos que estão diretamente interessados nessa temática, a informação contida nesses dispositivos legais não tem alcançado, por exemplo, profissionais que estão ligados à atenção direta desses pacientes e até mesmo aos próprios pacientes.

Considerando o grande alcance do SUS sob uma perspectiva de análise na dimensão nacional, é necessário que mecanismos sejam criados no sentido de garantir a participação e o controle social do sistema, na medida em que são ferramentas essenciais ao funcionamento do mesmo. Com o controle social, a participação da população, profissionais e entidades de classe passam a ser um instrumento favorável à integração e mudança nas políticas de saúde, de forma que as mudanças necessárias ocorram não só do ponto de vista do gestor, mas dos demais integrantes desse sistema.

Para isso, a divulgação das consultas públicas e outros instrumentos legais deveria ser feita não somente através dos meios oficiais (Diário Oficial da União), mas alternativamente através das sociedades de especialistas, associações nacionais e regionais de pacientes, centros de pesquisa e referência ao tratamento, dentre outros.

5.3 Considerações sobre as bases científicas que orientam a infusão de IGIV nos pacientes de IDP

A infusão de IGIV representa um processo complexo, cujas etapas incluem avaliação e monitoramento dos pacientes com IDP nas fases pré, trans e pós-infusão. Nesse cenário, é crucial a participação do enfermeiro, ou antes, da equipe de enfermagem em conjunto com a equipe médica, para garantir a gestão desse procedimento de forma que o mesmo transcorra com o mínimo de danos possíveis para a criança e sua família, visando à qualidade de vida desses indivíduos.

Ao revisar a literatura científica em busca das evidências disponíveis para subsidiar o processo de infusão de IGIV em crianças com IDP, poucas referências relacionadas ao tema foram encontradas, especialmente as direcionadas para a equipe de enfermagem. A maior parte dos artigos enfatizava estudos clínicos e eventos adversos.

Outro ponto de destaque em relação aos resultados da revisão sistemática foi de que nenhuma referência encontrada nas bases de dados aborda práticas de infusão com enfoque para clientela pediátrica. Essa é uma carência importante, pois como as IDP em sua maioria se manifestam na infância, é nessa faixa etária que se devem concentrar as atenções tendo em vista o início de um tratamento de característica crônica. Nesse caso, uma parte expressiva da população que recebe IGIV não é contemplada com referências apropriadas à sua faixa etária.

A despeito dessas questões, os artigos selecionados para subsidiar as práticas de infusão de IGIV nas crianças com IDP foram suficientes para abordar os pontos principais do processo de infusão. Os textos dessas referências pormenorizam cada etapa da infusão de IGIV, incluindo o detalhamento da avaliação do paciente nas fases pré, trans e pós-infusão e respectivas condutas, além das intervenções de enfermagem na vigência de eventos adversos.

Os temas mais evidentes nas referências selecionadas foram relativos à avaliação global do paciente, tanto no enfoque das suas características de risco como também nos procedimentos de vigilância e prevenção de eventos adversos. Numa análise geral, a produção científica se concentrou na vigilância dos eventos adversos, pois parece ser o aspecto considerado mais relevante para a comunidade científica, tendo em vista as repercussões na qualidade de vida desses pacientes.

Uma crítica importante acerca dos temas dos artigos levantados é o fato de que se encontram centrados nos aspectos técnicos da infusão, em detrimento de outras abordagens de enfermagem necessárias à clientela pediátrica. Se por um lado a ênfase na classificação do risco do paciente e vigilância dos eventos adversos foi considerada uma temática relevante

para comunidade científica, por outro lado não se pode mencionar como menos importantes outros temas ausentes ou pouco abordados nessa mesma literatura, como nível de entendimento da criança e sua família acerca do tratamento, técnicas de minimização da dor e estresse relacionadas ao procedimento, técnicas de reforço positivo para a criança e inclusão da família na percepção de reações infusionais na perspectiva do “empoderamento” (264) da criança e sua família sobre o tratamento.

Sem demérito aos aspectos técnicos do procedimento de infusão de IGIV, para a enfermagem enquanto ciência, sua abordagem também deve considerar a criança e sua família nesse contexto. Isto porque essas crianças e suas famílias, por necessitarem de reposição constante de IGIV, enquadram-se na definição de McPherson *et al* (1998) (258) denominada de *Children With Special Healthcare Needs, i.e.,* Crianças com Necessidades Especiais de Saúde (CRIANES)^{***}.

O cuidado a essas crianças é singular, pois elas exigem uma atenção diferenciada por parte dos pais/cuidadores para garantir a continuidade do tratamento. Neves & Cabral (2008) (259) em estudo realizado com famílias de CRIANES apontam que:

“[...] o modo de cuidar dessas CRIANES envolve cuidados singulares de natureza complexa, contínua e intensa [...] esses cuidados envolvem conhecimentos de enfermagem que precisam ser mediados nas atividades de interação dos profissionais de enfermagem com as cuidadoras familiares [...]”.

Em relação ao cuidado dessas crianças, outra perspectiva que não foi abordada devidamente na literatura pesquisada, foi o cuidado de enfermagem centrado na criança e sua família. Diversos autores (265–267) têm focado a importância desse tipo de cuidado, bem como suas limitações quando da implementação na prática de enfermagem atual (268,269) e possíveis caminhos (270).

^{***} Para esses autores, CRIANES são crianças “têm ou estão em risco aumentado para uma doença crônica física, de desenvolvimento, condição comportamental ou emocional e que também requerem de saúde e afins de um tipo ou quantidade além do que exigido por crianças em geral”.

O cuidado de enfermagem centrado na família é uma estratégia importante, pois as crianças são afetadas pela família e afetam aqueles com quem têm relações. Através da inclusão de famílias nos processos de cuidados, as crianças podem receber atendimento de melhor qualidade (267).

Contudo, apesar de uma estratégia que apresenta bons resultados na prática assistencial, o cuidado centrado na família tem se constituído como um desafio para a enfermagem pediátrica. Isto na medida em que a incorporação por parte do enfermeiro do conceito de que a família é uma constante na vida das crianças (267) no cotidiano da prática assistencial no contexto do SUS é permeado de dificuldades.

Por um lado, alguns estudos (268,269) demonstram que a prática de enfermagem pediátrica no sistema de saúde enfrenta dificuldades na medida em que: o cuidado desses profissionais tem sido centrado nos procedimentos; que a equipe de enfermagem divide com a família certas responsabilidades no cuidado, mas sem considerá-la como participante desse processo; que o processo de interação com a criança e sua família tem sido pouco abordado.

Por outro lado, estratégias como as descritas por Wernet e Ângelo (2003) (270) de “[...] mobilização do enfermeiro pediatra para a família, caracterizada pelo ‘dar um novo sentido à família e ao cuidar’ [...]” tem sido descritas como uma forma desse profissional dar um novo significado ao seu cuidado. Nesses casos, o movimento do enfermeiro para a família se dá por meio de:

“[...] vivências de sofrimento e desencadeadoras de compaixão que provocam uma abertura [...] para a experiência das pessoas que estavam cuidando. Com isto, novas significações emergem desta interação com o contexto de cuidar [...] E esta opção de deixar-se progressivamente ser tocada pelo contexto de cuidado onde há vivências de famílias traduz o seu desejo de serem reconhecidas como pessoas que estão junto da família, pessoas que, por opção, por vontade própria querem incluir e cuidar de família [...]”.

Outro ponto que não foi abordado no cuidado à criança que necessita de cuidados infusionais é a questão das atividades lúdicas e do brinquedo terapêutico como ferramentas importantes para o cuidado dessa clientela. A brincadeira para a criança que se encontra em ambiente hospitalar para receber cuidados em saúde é importante, pois a ajuda a compreender o seu processo de tratamento, alivia tensões, temores e ansiedades.

Além disso, a brincadeira fornece satisfação e diversão que auxiliam a criança a suportar o seu tratamento. Na perspectiva do hospital, a brincadeira permite que o mesmo não fique caracterizado como um espaço apenas de dor e sofrimento (260). Com o desenvolvimento de atividades lúdicas o ambiente hospitalar se torna menos hostil e mais agradável, apesar da situação desagradável de adoecimento (261).

A brincadeira também permite uma melhor relação enfermeiro-criança. Isto porque essa criança, cujo enfermeiro estimula a atividade lúdica e o uso do brinquedo terapêutico, passa a ter mais confiança e uma relação mais afetuosa com esse profissional, sentindo-se menos ameaçada (262). Na perspectiva do enfermeiro, a atividade lúdica permite que esse profissional compreenda melhor a criança mediante a expressão de seus sentimentos na brincadeira.

O que se pretende compreender na análise crítica dos temas dos artigos selecionados na revisão é que o fato de questões importantes do cuidado à criança não terem sido evidenciados nesses artigos não invalida a boa qualidade do conteúdo que os mesmos trazem consigo, ou seja: se há limitações por conta de conteúdos que não foram abordados, também há avanços no que tange à sistematização dos procedimentos de infusão de IGIV em pacientes com IDP.

Nesse sentido, a infusão de IGIV também deve ser destacada em relação ao seu manejo por profissionais capacitados para esse procedimento. Isto porque a infusão desse hemoderivado é revestida de várias peculiaridades, como cuidados com a temperatura, com o tempo de administração, avaliação pré, trans e pós-infusional, intervenção nos

eventos adversos, exigindo uma série de procedimentos específicos, pormenorizados e organizados hierarquicamente.

O que se pretende deixar claro é que no caso das IGIV, não se trata da infusão de uma droga rotineira, mas na administração de um hemoderivado caro e escasso. Sendo assim é imprescindível que a equipe de enfermagem, normalmente a responsável imediata pelo procedimento, seja qualificada especificamente para isso.

A crítica necessária e emergente desse estudo é a de que se por um lado, não há um direcionamento normativo documental por parte do governo, por outro também inexistente uma política de capacitação dessas equipes de enfermagem, customizado para o contexto e as necessidades locais do SUS.

Os artigos selecionados evidenciaram uma tentativa de orientar o procedimento de infusão de IGIV em pacientes com IDP. Esse é um achado importante, pois demonstra uma preocupação da comunidade científica na melhoria da assistência prestada a esses pacientes e, conseqüentemente, na melhoria na qualidade de vida.

Contudo, a infusão de IGIV no contexto do SUS ainda carece de uma adequação frente às normas de infusão publicadas, pois as mesmas apresentam uma perspectiva apropriada à situação de saúde do Primeiro Mundo. Sendo assim, parece clara a necessidade de práticas de enfermagem para infusão desse hemoderivado aprimoradas para a clientela pediátrica e que ao mesmo tempo também seja útil para os profissionais de Enfermagem no Brasil.

5.4 Delineando considerações finais

Se consideradas as diretrizes do SUS, parece claro que o tratamento da IDP com infusão de IGIV está bem estabelecido, com base no papel do Estado Brasileiro que se apresenta como responsável por fornecer todos os subsídios necessários para viabilização desse tratamento. De igual forma, esse papel do Estado também está relacionado ao fato de que os

pacientes com IDP dependem exclusivamente do SUS, quer seja pelo alto custo do seu tratamento, quer seja pelo fato dos serviços privados não disponibilizarem esse tipo tratamento.

Por se tratar de um tratamento disponibilizado pelo SUS, cabe então ao governo lançar as bases necessárias para o desenvolvimento desse tratamento, e por isso, do ponto de vista das bases programáticas governamentais, as práticas de infusão de IGIV devem ser consideradas à luz das políticas públicas.

Nesse sentido, guias de prática clínica, protocolos clínicos e diretrizes são metodologias alinhadas à prática baseada em evidências que o Governo Brasileiro tem colocado na pauta da sua política de saúde. Essa é uma resposta importante às necessidades atuais de direcionamento para o uso racional de recursos em saúde.

Se, por um lado, o Governo Brasileiro faz um movimento muito importante e necessário ao estabelecer diretrizes de Primeiro Mundo para nortear suas políticas de atenção, por outro lado, essas podem se tornar facilmente enviesadas se ajustes não forem feitos para o contexto brasileiro e os investimentos necessários.

Considerando, de acordo com Tyrrell & Carvalho (1993) (271) o papel do Estado como autor das propostas governamentais, não há muito tempo que este vinha se limitando a defini-las no plano nacional, caracterizando um modelo linear e tecnocrata de administração, impondo modelos de atenção sem considerar mormente as condições de saúde da população assistida bem como ao quantitativo e qualitativo de profissionais de cada região.

Considerando por outro lado as bases operacionais, a realidade brasileira no que diz respeito à execução dos programas governamentais, demonstra escassez de recursos orçamentários, humanos e materiais, dificultando assim a aplicação das medidas de controle elaboradas, em nível central, como propostas governamentais (271). Apesar dos avanços obtidos nas últimas décadas, as disparidades sociais e econômicas continuam altas, evidenciando que muito ainda há de ser feito para

melhorar as condições de vida da maior parte da população brasileira (272).

Não é novo o problema do financiamento do setor saúde brasileiro, e já há muito se constitui como um dos entraves para prover um atendimento com melhor qualidade à população. Novas ameaças ao SUS como a privatização reversa, mediante a utilização do dinheiro público para que Organizações Sociais (OS) prestem os serviços na função do Estado, é um desafio a ser enfrentado no que diz respeito ao financiamento e organização do sistema público de saúde.

Se considerarmos tanto a realidade da prática de enfermagem nos serviços públicos de saúde brasileiros como a formação dos enfermeiros no Brasil, de uma forma geral, nossos profissionais não parecem estar capacitados para realizar atividades especializadas numa área temática de pouca divulgação, como no caso das IDP e da infusão de IGIV nesses pacientes. Aliado a isso, os vínculos precários de trabalho, a alta rotatividade de profissionais e a falta de contratação mediante concurso público também impactam diretamente a qualidade do cuidado de enfermagem prestado nos serviços de saúde em nosso país.

A infraestrutura para a realização de um procedimento cujo recurso principal é caro e escasso também deve merecer atenção especial. De um lado a literatura pesquisada não menciona qual a estrutura mínima para o desenvolvimento desse processo (como equipe de enfermagem e material mínimo). Por outro, a falta de orientação e financiamento dessa infraestrutura faz com que a prática nos cenários dos serviços de saúde esteja sujeita a improvisações, que nem sempre trazem resultados positivos.

Em relação aos direcionamentos futuros que os resultados dessa Tese podem revelar, cabe tecer inicialmente alguns comentários acerca do alinhamento das propostas emanadas dos resultados desse trabalho com a pesquisa em enfermagem.

As necessidades de pesquisa da enfermagem pediátrica brasileira prescindem de novas abordagens que possam dar conta da realidade atual

do contexto da saúde da criança brasileira. Para isso, de acordo com levantamento realizado por Cabral (2008), a pesquisa em enfermagem pediátrica “[...] precisa continuar desenvolvendo tecnologias de cuidar que deem conta dos desafios impostos [...] que colocam a enfermagem diante de novas perspectivas e de novos campos de inserção [...]” (273). Nesse sentido, a produção de conhecimento científico que aborde novos objetos de estudo constitui-se em uma necessidade atual para a área de conhecimento da enfermagem pediátrica e que auxilie a embasar sua prática profissional de uma forma cientificamente estruturada (273).

Ainda no contexto das necessidades de pesquisa na área de enfermagem brasileira, é importante ressaltar que as mesmas necessitam estarem mais próximas aos serviços de saúde, e por consequência, das reais necessidades da população que necessita de atendimento no SUS. Tyrrell & Cabral (2010) em recente revisão realizada com o objetivo de analisar a aplicabilidade das recomendações nas produções científicas da pós-graduação em enfermagem nas Américas revelou, dentre outros achados que “[...] a produção científica inserida na esfera acadêmica continua afastada dos serviços, exercendo pouca influência na formulação de políticas públicas de saúde [...]” (274).

Como direcionamentos futuros, os resultados dessa Tese proporcionam a possibilidade do desenvolvimento de propostas interessantes, como, por exemplo, o mapeamento detalhado de todo o processo de infusão da IGIV, mediante a construção de fluxogramas e árvores de decisão para cada etapa; a adequação do processo de infusão de IGIV considerando a clientela pediátrica e o cuidado centrado na família; a validação do processo de infusão de IGIV proposto, em primeira instância no nível institucional e, numa segunda instância com colaboração multicêntrica nos principais serviços públicos brasileiros em diferentes regiões do país. Mediante a validação dessas práticas com padrão de qualidade para infusão em território nacional, pode ser criada uma perspectiva de rede de infusão de IGIV em pacientes IDP e, como

proposta, subsidiar com esses resultados a elaboração de material instrucional governamental.

No campo da pesquisa, os resultados dessa Tese abrem inúmeras possibilidades de continuidade, como por exemplo, a realização de estudos clínicos baseados em evidência científica para validar as etapas desse procedimento, tendo em vista a escassez de publicações científicas inclusive ao nível internacional.

É nessa direção que os resultados dessa Tese podem viabilizar a criação de projetos de pesquisa institucionais vinculados a linhas de pesquisa já existentes, ou até mesmo a criação de uma nova linha direcionada à prática de Enfermagem Baseada em Evidências (EBE).

Por último, mas não por fim, espera-se que os resultados desse trabalho, quer no todo, quer em partes, possam contribuir com o desenvolvimento da pesquisa nas áreas da Enfermagem e Saúde Coletiva. Nesse ínterim, que os resultados da presente Tese possam servir como marco inicial de novos estudos que tenham por objetivo primordial e contribuição, melhorar a qualidade da atenção à população de pacientes com IDP, especialmente à clientela pediátrica que prescinde de uma atenção especializada que atenda às suas necessidades e a considere como seres humanos dignos de atenção, carinho e respeito condignos a qualquer cidadão brasileiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noroski LM, Shearer WT. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory. Clin. Immunol. Immunopathol [Internet]. 1998 mar [citado 2010 ago 28];86(3):237-45. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9557156>
2. Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. J. Allergy Clin. Immunol [Internet]. 2003 fev [citado 2010 ago 28];111(2 Suppl):S571-581. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592303>
3. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. N. Engl. J. Med [Internet]. 1991 jul 11 [citado 2010 ago 28];325(2):110-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2052044>
4. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. N. Engl. J. Med [Internet]. 1995 ago 17 [citado 2010 ago 28];333(7):431-40. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616993>
5. Grumach AS, Duarte AJ, Bellinati-Pires R, Pastorino AC, Jacob CM, Diogo CL, et al. Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years. J. Clin. Immunol [Internet]. 1997 jul [citado 2010 ago 28];17(4):340-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258773>
6. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann. Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2005 maio [citado 2010 ago 28];94(5 Suppl 1):S1-63. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15945566>
7. Dalcin P de TR, Rampom G, Pasin LR, Ramon GM, Abrahão CL de O, Oliveira vivane Z de. Adherence to treatment in patients with cystic fibrosis. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2007 dez [citado 2012 mar 2];33(6):663-70. Available de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000600009
8. Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. Jornal de Pediatria [Internet]. 2007 nov [citado 2012 mar 2];83(5):S209-S216. Available de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000700013

9. Hardelid P, Cortina-Borja M, Munro A, Jones H, Cleary M, Champion MP, et al. The Birth Prevalence of PKU in Populations of European, South Asian and Sub-Saharan African Ancestry Living in South East England. *Annals of Human Genetics* [Internet]. 2008 jan 1 [citado 2012 mar 2];72(1):65-71. Available de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-1809.2007.00389.x/full>
10. Milá Llambí J, Etxagibel Galdos A, Matamoros Florí N. [The Spanish Registry of Primary Immunodeficiencies (REDIP)]. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2001 jun [citado 2010 ago 28];29(3):122-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434886>
11. Shelton BK, Griffin JM, Goldman FD. Immune globulin IV therapy: optimizing care of patients in the oncology setting. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2006 set [citado 2010 ago 28];33(5):911-21. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955119>
12. Ratko TA, Burnett DA, Foulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for Off-Label Use of Polyvalent Intravenously Administered Immunoglobulin Preparations. *JAMA* [Internet]. 1995 jun 21 [citado 2010 ago 28];273(23):1865-70. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776504>
13. Nydegger UE, Mohacsi PJ, Escher R, Morell A. Clinical use of intravenous immunoglobulins. *Vox Sang* [Internet]. 2000 [citado 2010 ago 28];78 Suppl 2:191-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938951>
14. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 2003 set [citado 2010 ago 28];112(3):630-3. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13679829>
15. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol* [Internet]. 2003 ago [citado 2010 ago 28];133(2):247-51. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12869031>
16. Ameratunga R, Sinclair J, Kolbe J. Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations. *Clin. Exp. Immunol* [Internet]. 2004 abr [citado 2010 ago 28];136(1):111-3. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030521>

17. Gelfand EW, Hanna K. Safety and tolerability of increased rate of infusion of intravenous immunoglobulin G, 10% in antibody-deficient patients. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2006;26(3):284-90. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43901657>
18. Moy JN, Scharenberg AM, Stein MR, Suez D, Roberts RL, Levy RJ, et al. Efficacy and safety of a new immunoglobulin G product, Gammalex®, in primary immunodeficiency diseases. *Clinical & Experimental Immunology* [Internet]. 2010 dez [citado 2012 abr 6];162(3):510-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez68.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC3026554/?tool=pubmed>
19. Costa-Carvalho BT, Lin M, Solé D, Carneiro-Sampaio MM, Sorensen RU, Naspitz CK. Metabolic and hematologic changes occurring after rapid intravenous infusion of gammaglobulin in patients with antibody deficiency syndromes. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 1998 out [citado 2012 abr 6];116(5):1815-20. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10030107>
20. Schiff RI, Sedlak D, Buckley RH. Rapid infusion of Sandoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 1991 jul [citado 2012 abr 6];88(1):61-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1906490>
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Uso de Imunoglobulinas. Consulta Pública nº 36 maio 20, 2004.
22. Penny R. Intravenous immunoglobulin in Australia. Supply and demand. *Vox Sang* [Internet]. 2002 ago [citado 2010 ago 28];83 Suppl 1:447-51. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12617184>
23. Hanna K, Poulin-Costello M, Preston M, Maresky N. Intravenous immune globulin use in Canada. *Can J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003 [citado 2010 ago 28];10(1):11-6. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12687032>
24. BRASIL CC. LEI No 10.972, DE 2 DE DEZEMBRO DE 2004 [Internet]. 10.972 dez 2, 2004. Available de: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2004/Lei/L10.972.htm
25. Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, Solé D, Rosário Filho N. I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2010;33(3):104-16.

26. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for intravenous Administration (IVIg) [Internet]. EMA; Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for intravenous Administration (IVIg) [citado 2010 ago 28]. Available de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500067337&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=WC0b01ac058009a3dc&jenabled=true
27. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* [Internet]. 2003 out [citado 2010 ago 28];43(10):1460-80. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507280>
28. Neri M, Soares W. Desigualdade social e saúde no Brasil. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2002 [citado 2010 ago 28];18. Available de: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_isoref&pid=S0102-311X2002000700009&lng=en&tlng=pt
29. Dowbor L, Ianni O, Resende P-EA. *Desafios da globalização*. Vozes; 1999.
30. Escorel S. *Vidas ao léu: trajetórias de exclusão social*. Rio de Janeiro RJ: Editora Fiocruz; 1999.
31. Santos B. *A Globalizacao e as ciencias sociais*. Sao Paulo: Cortéz; 2002.
32. Franco T, Druck G. Padrões de industrialização, riscos e meio ambiente. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 1998 [citado 2010 ago 28];3(2). Available de: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81231998000200006&lng=pt
33. Harzheim E, Álvarez-Dardet C. Armadilha das pirâmides. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2001 ago [citado 2010 ago 28];17(4). Available de: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000400035&lng=pt
34. Marcondes WB. A convergência de referências na promoção da saúde. *Saude soc.* 2004;13(1):5-13.
35. Varanda W, Adorno R de CF. Descartáveis urbanos: discutindo a complexidade da população de rua e o desafio para políticas de saúde. *Saude soc.* [Internet]. 2004 abr;13(1):56-69. Available de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902004000100007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

36. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* [Internet]. 1996 dez [citado 2010 dez 9];98(6 Pt 1):1127-31. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8951264>
37. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin. Immunol* [Internet]. 2004 jul [citado 2010 dez 9];112(1):1-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15207776>
38. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J. Clin. Immunol* [Internet]. 2000 mar [citado 2010 dez 9];20(2):94-100. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821460>
39. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* [Internet]. 1995 fev 11 [citado 2010 dez 9];345(8946):365-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845120>
40. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 2004 out [citado 2010 dez 9];114(4):936-42. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15480339>
41. Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch. Dis. Child* [Internet]. 1998 jul [citado 2010 dez 9];79(1):48-51. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9771252>
42. Haddad L, Perrinet M, Parent D, Leroy-Cotteau A, Toguyeni E, Condette-Wojtasik G, et al. [Economic evaluation of at home subcutaneous and intravenous immunoglobulin substitution]. *Rev Med Interne* [Internet]. 2006 dez [citado 2010 dez 9];27(12):924-6. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011081>
43. Hansen S, Gustafson R, Smith CIE, Gardulf A. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin. Immunol* [Internet]. 2002 set [citado 2010 dez 9];104(3):237-41. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12217333>
44. Kittner JM, Grimbacher B, Wulff W, Jäger B, Schmidt RE. Patients' attitude to subcutaneous immunoglobulin substitution as home therapy. *J. Clin. Immunol* [Internet]. 2006 jul [citado 2010 dez

- 9];26(4):400-5. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16783533>
45. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol* [Internet]. 2006 maio [citado 2010 dez 9];26(3):265-73. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16783465>
 46. Goldsmith J, Sedlak D. A Guide for Nurses on Immune Globulin Therapy. Immunodeficiency Foundation [Internet]. Immunodeficiency Foundation; 2007 [citado 2010 ago 28]. Available de: http://www.primaryimmune.org/publications/book_nurse/book_nurse.htm
 47. Alfaro-LeFevre R. Aplicação do processo de enfermagem promoção do cuidado colaborativo. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
 48. Bittencourt RJ, Hortale VA. A qualidade nos serviços de emergência de hospitais públicos e algumas considerações sobre a conjuntura recente no município do Rio de Janeiro. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2007 ago [citado 2010 dez 9];12(4). Available de: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000400014&lang=pt&tlng=pt
 49. Hartz Z. Avaliação em saúde: dos modelos conceituais a prática na análise da implantação de programas. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 1997.
 50. Hartz ZM de A. Avaliação dos programas de saúde: perspectivas teórico metodológicas e políticas institucionais. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 1999 [citado 2010 dez 9];4(2). Available de: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81231999000200009&lang=pt&tlng=pt
 51. Novaes HMD. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2000 out [citado 2010 dez 9];34(5). Available de: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102000000500018&lang=pt&tlng=pt
 52. Rezaei N, Notarangelo L, Aghamohammadi A. Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management. Springer; 2008.
 53. Primary Immunodeficiency Diseases Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp Immunol*. 1999 out;118(S1):1-28.

54. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Immunodeficiency Rev* [Internet]. 1992 [citado 2012 mar 1];3(3):195-236. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1510837>
55. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin. Microbiol. Rev.* [Internet]. 2009;22(3):396-414. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354960447>
56. Janeway C. *Immunobiology*: the immune system in health and disease. New York: Garland Pub.; 2001.
57. Lambert JS, Stiehm ER. Passive immunity in the prevention of maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* [Internet]. 1993 out 29 [citado 2011 nov 14];693:186-93. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7980738>
58. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2007 out [citado 2012 mar 2];120(4):776-94. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952897>
59. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2009 dez [citado 2012 mar 2];124(6):1161-78. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004777>
60. Notarangelo L, Casanova J-L, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2006 abr [citado 2012 mar 2];117(4):883-96. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680902>
61. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 2010 fev [citado 2010 ago 30];125(2 Suppl 2):S182-194. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042228>
62. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Current perspectives on primary immunodeficiency diseases. *Clin. Dev. Immunol.* [Internet]. 2006 dez [citado 2012 mar 2];13(2-4):223-59. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162365>

63. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA. The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* [Internet]. 2001 nov [citado 2012 mar 2];87(5):362-369; quiz 370, 423. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730177>
64. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 1997 maio 29 [citado 2012 mar 2];336(22):1575-86. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164815>
65. Fudenberg HH, Good RA, Hitzig W, Kunkel HG, Roitt IM, Rosen FS, et al. Classification of the primary immune deficiencies: WHO recommendation. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 1970 set 17 [citado 2012 abr 21];283(12):656-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5456822>
66. Fudenberg H, Good RA, Goodman HC, Hitzig W, Kunkel HG, Roitt IM, et al. Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organization Committee. *Pediatrics* [Internet]. 1971 maio [citado 2012 abr 21];47(5):927-46. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4102352>
67. CHAPEL H, GEHA R, ROSEN F. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2003 abr;132(1):9-15.
68. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunologic disorders in infants & children.* Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2004.
69. Cunningham-Rundles C, Sidi P, Estrella L, Doucette J. Identifying undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority subjects by using computer sorting of diagnosis codes. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2004 abr [citado 2012 abr 24];113(4):747-55. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100683>
70. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* [Internet]. 2001 fev [citado 2012 abr 24];111(2):233-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11210866>
71. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [Internet]. 2000 out [citado 2012 abr 24];162(4 Pt 1):1277-84. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029331>
72. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2000 maio

- [citado 2012 abr 24];79(3):155-69. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844935>
73. Midgley EJ, Dewey C, Pryce K, Maw AR. The frequency of otitis media with effusion in British pre-school children: a guide for treatment. ALSPAC Study Team. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 2000 dez [citado 2012 abr 24];25(6):485-91. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122285>
74. Lear S, Eren E, Findlow J, Borrow R, Webster D, Jolles S. Meningococcal meningitis in two patients with primary antibody deficiency treated with replacement intravenous immunoglobulin. *J. Clin. Pathol.* [Internet]. 2006 nov [citado 2012 abr 24];59(11):1191-3. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071803>
75. von Bernuth H, Puel A, Ku C-L, Yang K, Bustamante J, Chang H-H, et al. Septicemia without sepsis: inherited disorders of nuclear factor-kappa B-mediated inflammation. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2005 nov 15 [citado 2012 abr 24];41 Suppl 7:S436-439. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16237643>
76. Ernst T, Späth PJ, Aebi C, Schaad UB, Bianchetti MG. Screening for complement deficiency in bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* [Internet]. 1997 set [citado 2012 abr 24];86(9):1009-10. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9343286>
77. Clark JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol. Infect.* [Internet]. 2007 fev [citado 2012 abr 24];135(2):262-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291362>
78. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* [Internet]. 2005 out [citado 2012 abr 24];11(10):788-800. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16153252>
79. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.* [Internet]. 2002 mar [citado 2012 abr 25];16(1):61-4. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11913998>
80. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.* [Internet]. 1999 jul [citado 2012 abr 25];92(1):34-48. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10413651>

81. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 1996 maio [citado 2012 abr 25];16(3):165-70. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8734360>
82. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J. Autoimmun.* [Internet]. 2005;25(1):57-62. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41008666>
83. Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Casanova JL. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin. Immunol.* [Internet]. 2003 dez [citado 2011 nov 14];109(3):272-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697741>
84. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J. Med. Genet.* [Internet]. 2002 ago [citado 2012 abr 25];39(8):537-45. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161590>
85. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat. Genet.* [Internet]. 2001 jan [citado 2012 abr 25];27(1):20-1. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137993>
86. Poppema S, Maggio E, van den Berg A. Development of lymphoma in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) and its relationship to Fas gene mutations. *Leuk. Lymphoma* [Internet]. 2004 mar [citado 2012 abr 25];45(3):423-31. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160902>
87. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, van Munster PJ, Bakkeren JA, Taalman RD. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1981 jul [citado 2012 abr 25];70(4):557-64. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7315300>
88. Purtilo DT. X-linked lymphoproliferative disease (XLP) as a model of Epstein-Barr virus-induced immunopathology. *Springer Semin. Immunopathol.* [Internet]. 1991 [citado 2012 abr 25];13(2):181-97. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1664985>

89. Kondratenko I, Paschenko O, Polyakov A, Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* [Internet]. 2007 [citado 2012 abr 25];601:61-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712992>
90. Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni A, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J. Immunol.* [Internet]. 1997 jan 15 [citado 2012 abr 25];158(2):977-83. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8993019>
91. Bunday S. Clinical and genetic features of ataxia-telangiectasia. *Int. J. Radiat. Biol.* [Internet]. 1994 dez [citado 2012 abr 25];66(6 Suppl):S23-29. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836849>
92. Stiehm ER, Chin TW, Haas A, Peerless AG. Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin. Immunol. Immunopathol.* [Internet]. 1986 jul [citado 2012 abr 25];40(1):69-86. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3521971>
93. de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin. Exp. Immunol.* [Internet]. 2006 ago [citado 2012 abr 25];145(2):204-14. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879238>
94. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, Chalmers FT, Bowlin SJ. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA* [Internet]. 1993 set 15 [citado 2012 abr 26];270(11):1344-51. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141875>
95. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* [Internet]. 2006 nov [citado 2012 abr 26];97(5):590-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17165264>
96. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch. Dis. Child.* [Internet]. 1996 jun [citado 2012 abr 26];74(6):527-30. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8758130>
97. Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr. Infect. Dis. J* [Internet]. 1997 jul [citado 2010 set 3];16(7):696-707. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239774>

98. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 2006 abr [citado 2010 set 3];117(4 Suppl):S525-553. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16580469>
99. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2006 [citado 2010 set 3];19(1):3-25. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377538>
100. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J. Clin. Immunol* [Internet]. 2000 mar [citado 2010 ago 30];20(2):94-100. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821460>
101. Ballow M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol. Res* [Internet]. 2007 [citado 2010 set 3];38(1-3):122-32. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917017>
102. Notarangelo LD, Forino C, Mazzolari E. Stem cell transplantation in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006 dez [citado 2012 abr 26];6(6):443-8. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088649>
103. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 1999 fev 18 [citado 2012 abr 26];340(7):508-16. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021471>
104. Blaese RM. What is the status of gene therapy for primary immunodeficiency? *Immunol. Res.* [Internet]. 2007 [citado 2012 abr 26];38(1-3):274-84. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917032>
105. White C, Kolble R, Carlson R, Lipson N, Dolan M, Ali Y, et al. The effect of hand hygiene on illness rate among students in university residence halls. *Am J Infect Control* [Internet]. 2003 out [citado 2012 abr 26];31(6):364-70. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14608304>
106. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Maberry R. The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2005 jul [citado

- 2012 abr 26];133(1):3-8. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16025044>
107. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav. Immun.* [Internet]. 2001 set [citado 2012 abr 26];15(3):199-226. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11566046>
108. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2008 nov [citado 2010 ago 30];28(4):737-764, viii. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940572>
109. Weiler CR. Immunoglobulin therapy: history, indications, and routes of administration. *International Journal of Dermatology* [Internet]. 2004 mar 1 [citado 2012 abr 26];43(3):163-6. Available de:
<http://onlinelibrary.wiley.com.ez68.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/j.1365-4632.2004.02236.x/abstract>
110. Shah S. Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2005 ago 15 [citado 2012 abr 26];62(16 Suppl 3):S5-11. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16100386>
111. Hooper JA. Intravenous immunoglobulins: evolution of commercial IVIG preparations. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2008 nov [citado 2010 ago 30];28(4):765-778, viii. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940573>
112. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New Engl. J. Med.* [Internet]. 2001;345(10):747-55. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34936657>
113. Swenson MR. Autoimmunity and immunotherapy. *J. Intraven. Nurs.* [Internet]. 2000;23(5 SUPPL.):S8-S13. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30725489>
114. Miller JL, Petteway SR Jr, Lee DC. Ensuring the pathogen safety of intravenous immunoglobulin and other human plasma-derived therapeutic proteins. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2001 out [citado 2012 abr 27];108(4 Suppl):S91-94. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586272>
115. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy--United States, 1985-1998. *MMWR Morb.*

- Mortal. Wkly. Rep. [Internet]. 1999 jun 25 [citado 2012 abr 27];48(24):518-21. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401909>
116. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. Am. J. Med [Internet]. 1984 mar 30 [citado 2010 ago 30];76(3A):53-60. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6424457>
117. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Transfus Med Rev [Internet]. 2003 out [citado 2010 ago 30];17(4):241-51. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571392>
118. Folds JD, Schmitz JL. 24. Clinical and laboratory assessment of immunity. J. Allergy Clin. Immunol [Internet]. 2003 fev [citado 2010 nov 29];111(2 Suppl):S702-711. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592315>
119. Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, Stein LD, Levison H, Gelfand EW. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. Am. J. Med [Internet]. 1985 ago [citado 2010 nov 29];79(2):171-4. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4025374>
120. Rodríguez Mcg, Cerdán Af, Granados El, Martínez Rc, Casariego Gf. Diagnóstico molecular de inmunodeficiencias primarias. Allergol Immunopathol (Madr). 2001 maio;29(3):107-13.
121. Bonilla FA, Geha RS. 12. Primary immunodeficiency diseases. J. Allergy Clin. Immunol [Internet]. 2003 fev [citado 2010 nov 29];111(2 Suppl):S571-581. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592303>
122. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Levels of evidence and grades of recommendation. Updated by Jeremy Howick, March 2009. [Internet]. Levels of evidence. 2010 [citado 2010 dez 10]. Available de:
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
123. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2. ed. rev. e ampl. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
124. Comissão Nacional de Hemoterapia. Resolução nº 2-75. Dispõe sobre Imunoglobulina Normal fabricada e/ou distribuída no Brasil. Resolução nº 2-75 out 13, 1975.

125. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 36, de 20 de maio de 2004 [Internet]. Consulta Pública nº 36 maio 20, 2004. Available de: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7489-5-0%5D.PDF>
126. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Consulta Pública nº 4, de 7 de julho de 2004. Consulta Pública nº 4 jul 7, 2004.
127. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 495 de 11 de setembro de 2007 [Internet]. Portaria nº 495 set 11, 2009. Available de: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2007/PT-495.htm>
128. Secretaria de Atenção à Saúde. Consulta Pública nº 22 de 10 de maio de 2010. Consulta Pública nº 22 maio 10, 2010.
129. Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency. *Annu. Rev. Med* [Internet]. 1997 [citado 2010 out 17];48:93-102. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9046948>
130. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, Narra M, Hester JD, Halsey JF. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol* [Internet]. 2009 [citado 2010 nov 30];149(3):267-74. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19218820>
131. Knutsen AP. Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 1989 out [citado 2010 nov 29];84(4 Pt 2):640-645; discussion 645-647. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2677097>
132. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* [Internet]. 1995 fev 11 [citado 2010 nov 30];345(8946):365-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845120>
133. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J. Clin. Immunol* [Internet]. 2000 mar [citado 2010 nov 30];20(2):94-100. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821460>
134. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North*

- Am [Internet]. 2008 maio [citado 2010 nov 30];28(2):413-437, x. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424340>
135. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N. Engl. J. Med* [Internet]. 1995 ago 17 [citado 2010 nov 29];333(7):431-40. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616993>
136. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2005 maio [citado 2010 nov 29];94(5 Suppl 1):S1-63. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15945566>
137. Fath A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: Cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol* [Internet]. 1982 abr [citado 2010 nov 29];2(2):86-92. Available de: <http://www.springerlink.com.w10072.dotlib.com.br/content/m27x67648rv55026/>
138. Morell A. IgG subclass deficiency: a personal viewpoint. *Pediatr. Infect. Dis. J* [Internet]. 1990 ago [citado 2010 nov 29];9(8 Suppl):S4-8. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2216605>
139. Shackelford PG, Granoff DM, Madassery JV, Scott MG, Nahm MH. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr. Res* [Internet]. 1990 jan [citado 2010 nov 29];27(1):16-21. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2296465>
140. Spickett GP, Misbah SA, Chapel HM. Primary antibody deficiency in adults. *Lancet* [Internet]. 1991 fev 2 [citado 2010 nov 29];337(8736):281-4. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1671123>
141. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Immunodeficiency Rev* [Internet]. 1992 [citado 2010 nov 29];3(3):195-236. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1510837>
142. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies. *BMJ* [Internet]. 1994 fev 26 [citado 2010 nov 29];308(6928):581-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8148684>
143. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies (1). *N. Engl. J. Med* [Internet]. 1984 jul 26

- [citado 2010 nov 29];311(4):235-42. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6234467>
144. Matamoros Florí N, Mila Llambi J, Español Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J. Clin. Immunol* [Internet]. 1997 jul [citado 2010 nov 29];17(4):333-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258772>
 145. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin. Exp. Immunol* [Internet]. 1999 out [citado 2010 nov 29];118 Suppl 1:1-28. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540200>
 146. Alzueta JI, Florí NM. Inmunodeficiencia variable común. Revisión. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 maio;29(3):113-8.
 147. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2002;109(4):581-91. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34327181>
 148. Scriver C. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
 149. Llambí JM, Galdos AE, Florí NM. Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 maio;29(3):122-5.
 150. Folds JD, Schmitz JL. 24. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 2003 fev [citado 2010 nov 29];111(2 Suppl):S702-711. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592315>
 151. GeneClinics [Internet]. 2010 [citado 2010 nov 29]. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>
 152. Kishiyama J, Adelman D. Allergic & Immunologic Disorders. Current Medical Diagnosis & Treatment. 42nd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 759-82.
 153. OMIM: On Line Mendelian Inheritance in Man [Internet]. 2010 [citado 2010 nov 29]. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
 154. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2010;125(2 SUPPL. 2):S182-S194. Available

de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-76749147849&partnerID=40&md5=22c76f02d79659eaab9125e6fad b449d>

155. Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin. Exp. Immunol* [Internet]. 1979 maio [citado 2010 ago 30];36(2):237-43. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/477026>
156. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, Hardie WR, Krantmann HJ, Nelson J, et al. Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin. Immunol. Immunopathol* [Internet]. 1982 jan [citado 2010 ago 30];22(1):60-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6749355>
157. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boulé A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann. Intern. Med* [Internet]. 1984 out [citado 2010 ago 30];101(4):435-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206756>
158. Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, Stein LD, Levison H, Gelfand EW. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am. J. Med* [Internet]. 1985 ago [citado 2010 ago 30];79(2):171-4. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4025374>
159. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* [Internet]. 1987 maio 9 [citado 2010 ago 30];1(8541):1075-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883406>
160. Knutsen AP. Patients with Igg subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 1989 out [citado 2010 ago 30];84(4 Pt 2):640-645; discussion 645-647. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2677097>
161. Söderström T, Söderström R, Enskog A. Immunoglobulin subclasses and prophylactic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer* [Internet]. 1991 set 15 [citado 2010 nov 30];68(6 Suppl):1426-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1908745>

162. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am. J. Dis. Child* [Internet]. 1992 mar [citado 2010 ago 30];146(3):335-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1543181>
163. Haeney M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol* [Internet]. 1994 jul [citado 2010 ago 30];97 Suppl 1:11-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033427>
164. Pruzanski W, Sussman G, Dorian W, Van T, Ibanez D, Redelmeier D. Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. *Inflammation* [Internet]. 1996 ago [citado 2010 ago 30];20(4):353-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8872499>
165. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann. Intern. Med* [Internet]. 2001 ago 7 [citado 2010 nov 30];135(3):165-74. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487483>
166. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 2002 jun [citado 2010 ago 30];109(6):1001-4. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063531>
167. Tellier Z, Mouthon L. [Therapeutic indications of intravenous immunoglobulins]. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2003 jun [citado 2010 nov 30];10(3):179-84. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798854>
168. Berger M. Principles of and Advances in Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* [Internet]. 2008;28(2):413-37. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351522414>
169. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. *N. Engl. J. Med* [Internet]. 1991 jul 11 [citado 2010 nov 30];325(2):73-80. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675763>

170. Mofenson LM, Moye Jr. J, Bethel J, Hirschhorn R, Jordan C, Nugent R. Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of 0.20 x 10⁹/L or more: Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. *J. AM. MED. ASSOC.* [Internet]. 1992;268(4):483-8. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0026728745&partnerID=40&md5=e6f5b6da455b6a91da937c220e779790>
171. Lise M, Rossetto E, Freitas D, Miranda T. Investigação de eventos adversos à imunoglobulina humana intravenosa total no estado de Minas Gerais, Brasil. *SVS - Boletim eletrônico EPIDEMIOLÓGICO.* 2007 ago 1;7(3):1-5.
172. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. 2^o ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
173. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine* [Internet]. 2009 jul 21 [citado 2012 mar 30];6(7):e1000100. Available de: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
174. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin. Exp. Immunol* [Internet]. 1994 jul [citado 2010 ago 30];97 Suppl 1:79-83. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033440>
175. Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, Mamidi R, Uemura Y. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang.* [Internet]. 1998 [citado 2011 nov 15];74(2):74-82. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9501404>
176. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney--a two-edged sword. *Semin. Arthritis Rheum.* [Internet]. 2004 dez [citado 2011 nov 15];34(3):593-601. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609263>
177. Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization. *Int. Immunopharmacol* [Internet]. 2006 abr [citado 2010 set 3];6(4):523-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504914>
178. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int. Immunopharmacol* [Internet]. 2006

- abr [citado 2010 set 3];6(4):535-42. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504916>
179. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J. Allergy Clin. Immunol* [Internet]. 2008 dez [citado 2010 ago 30];122(6):1238-9. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18842292>
180. Roohi A, Aghamohammadi A, Shokri F. Association between Anti-IgA antibody and development of adverse reactions in immunodeficient patients under immunoglobulin therapy. *Iran. J. Med. Sci.* [Internet]. 2001;26(3-4):90-4. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34288557>
181. Salama A, Temmesfeld B, Hippenstiel S, Kalus U, Suttorp N, Kiesewetter H. A new strategy for the prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion* [Internet]. 2004;44(4):509-11. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38437585>
182. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2005 dez [citado 2010 set 3];29(3):173-84. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391392>
183. Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int. Immunopharmacol* [Internet]. 2006 abr [citado 2010 set 3];6(4):592-9. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504921>
184. Singh-Grewal D, Kemp A, Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. *Arch. Dis. Child.* [Internet]. 2006;91(8):651-4. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44197104>
185. Quinti I, Soresina A, Agostini C, Spadaro G, Matucci A, Sfika I, et al. Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2008;28(3):263-7. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50045769>
186. Stiehm ER, Keller MA, Vyas GN. Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin. *Biologicals* [Internet]. 2008 nov

- [citado 2010 ago 30];36(6):363-74. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789721>
187. Cherin P, Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *BioDrugs* [Internet]. 2010;24(4):211-23. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359172120>
188. Feldmeyer L, Benden C, Haile SR, Boehler A, Speich R, French LE, et al. Not all intravenous immunoglobulin preparations are equally well tolerated. *Acta Derm.-Venereol.* [Internet]. 2010;90(5):494-7. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359717056>
189. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int. J. Antimicrob. Agents* [Internet]. 2011;37(5):396-404. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51249457>
190. Khan S, Abuzakouk M, Dore PC, Sewell WAC. Administering intravenous immunoglobulin during infection is associated with infusion reactions in selected patients. *Ir. J. Med. Sci.* [Internet]. 2011;180(1):125-8. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51182457>
191. Aghamohammadi A, Farhoudi A, Nikzad M, Moin M, Pourpak Z, Rezaei N, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* [Internet]. 2004;92(1):60-4. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38113633>
192. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2007 mar [citado 2010 set 3];6(4):257-9. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317619>
193. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Movahedi M, Parvaneh N, Pouladi N, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin: A 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* [Internet]. 2009;19(2):139-45. Available de:

- <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354501973>
194. Saroukhani S, Aghamohammadi A, Mahmoudi-Gharaei J, Abolhassani H, Cheraghi T, Imanzadeh A, et al. Behavior abnormality following intravenous immunoglobulin treatment in patients with primary antibody deficiencies. *Hum. Psychopharmacol.* [Internet]. 2010;25(5):419-22. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359371513>
 195. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J. Am. Soc. Nephrol* [Internet]. 1997 nov [citado 2010 set 3];8(11):1788-94. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9355083>
 196. Stahl M, Schifferli JA. The renal risks of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* [Internet]. 1998 set [citado 2011 nov 15];13(9):2182-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9761490>
 197. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes. *Am. J. Kidney Dis.* [Internet]. 2008;51(3):491-503. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-39449121319&partnerID=40&md5=fb94a6e9674029af192dc2da1fb24902>
 198. Yoshino A, Honda M, Kanegane H, Obata K, Matsukura H, Sakazume S, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Pediatr. Nephrol.* [Internet]. 2006;21(1):36-8. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43040192>
 199. Garimella-Krovi S, Panner BJ, Springate JE. Renal disease in common variable immunodeficiency - Case report and literature review. *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* [Internet]. 2008;21(1):35-9. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351630125>
 200. Pordeus V, Tostes A, Mesquita CT, Mady C, Mesquita ET. Acute renal failure after intravenous use of immunoglobulin to treat myocarditis. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2005;84(2):167 -169. Available de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000200014

201. Chidwick K, Matejtschuk P, Gascoigne E, Briggs N, More JE, Dash CH. Clinical experience with a new solvent detergent-treated intravenous immunoglobulin free of hypotensive effects. *Vox Sang.* [Internet]. 1999 [citado 2011 nov 15];77(4):204-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10717599>
202. Dave S, Hagan J. Myocardial infarction during intravenous immunoglobulin infusion in a 65-year-old man with common variable immunodeficiency and subsequent successful repeated administration. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* [Internet]. 2007;99(6):567-70. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L350308758>
203. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin. Proc* [Internet]. 2000 jan [citado 2010 ago 30];75(1):83-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630762>
204. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann. Hematol.* [Internet]. 2004 out [citado 2011 nov 15];83(10):661-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15309520>
205. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, Shopin L, Ben-Ami R. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul. Fibrinolysis* [Internet]. 2005 jul [citado 2011 nov 15];16(5):313-8. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970713>
206. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann. Hematol.* [Internet]. 2005 jun [citado 2011 nov 15];84(6):411-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16080234>
207. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot M-F, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br. J. Dermatol.* [Internet]. 2006 out [citado 2011 nov 15];155(4):714-21. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965420>
208. Marie I, Lévesque H. [Thromboembolism risk of intravenous immunoglobulin therapy: Myth or reality?]. *Rev Med Interne*

- [Internet]. 2006 dez [citado 2011 nov 15];27(12):905-8. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045704>
209. Katz U, Shoenfeld Y. Review: Intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* [Internet]. 2005;14(10):802-8. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41597614>
210. Baxley A, Akhtari M. Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int. Immunopharmacol.* [Internet]. 2011;11(11):1963-7. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80054992444&partnerID=40&md5=0b38bfa3b67f0f6ef9666639d79acea8>
211. Hochwald C, Farrington E. Intravenous immunoglobulin. *Pediatr Nurs* [Internet]. 1996 ago [citado 2010 set 3];22(4):344-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8852117>
212. Ramasubramanian KV, Kumar A, Kabra SK, Seth V. The role of intravenous immunoglobulins in pediatric diseases. *Indian Pediatr* [Internet]. 1999 jan [citado 2010 set 3];36(1):51-63. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709123>
213. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. *Pediatr. Clin. North Am* [Internet]. 2000 dez [citado 2010 set 3];47(6):1355-69. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131000>
214. Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert M, et al. Immunodeficiencies. *Clin. Exp. Immunol* [Internet]. 2009 dez [citado 2010 ago 30];158 Suppl 1:14-22. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19883420>
215. Knutsen A. Conventional treatment of primary immunodeficiency disorders. *PEDIATR ASTHMA ALLERGY IMMUNOL* [Internet]. 2005 Fall 2005;18(3):140-55. Available de: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=2009276385&site=ehost-live>
216. Blaese RM, Berger M, Duff K, Garrett B, Sedlak D. *IDF GUIDE FOR NURSES ON IMMUNE GLOBULIN THERAPY FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES* [Internet]. 2a ed. United States: IDF; 2008 [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiency-diseases/idf-publications?aid=382&pid=275&sa=1>

217. Murphy E, Martin S, Patterson JV. Developing practice guidelines for the administration of intravenous immunoglobulin. *J Infus Nurs* [Internet]. 2005 ago [citado 2011 nov 14];28(4):265-72. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106210>
218. Reid B, Van Allen D, LaGrange CA, Boissonneault N. Protocol recommendations for administration of intravenous immunoglobulin in Canada. *J Infus Nurs* [Internet]. 2006 jun [citado 2010 set 3];29(3):158-64. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16878858>
219. Duff K. You can make a difference in the administration of intravenous immunoglobulin therapy. *J. Infus. Nurs.* [Internet]. 2006;29(3 SUPPL.):S5-S14. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44319130>
220. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2010 jan [citado 2010 ago 30];24 Suppl 1:S28-50. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962579>
221. Clinical insights in immunoglobulin for intravenous (IGIV) therapy. *FORMULARY* [Internet]. 2006 nov;41(11):insert 8p. Available de: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=2009618709&site=ehost-live>
222. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* [Internet]. 2008;28(4):833-49. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-53649092815&partnerID=40&md5=39a7d913b2332a1d8a771f0d8d5442d9>
223. Gürcan HM, Keskin DB, Ahmed AR. Information for healthcare providers on general features of IGIV with emphasis on differences between commercially available products. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2010 jun [citado 2010 ago 30];9(8):553-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346419>
224. Intravenous immune globulin use in children. *Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. CMAJ* [Internet]. 1992 jan 15 [citado 2010 ago 30];146(2):121-4. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1735037>
225. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* [Internet]. 2002 dez

- 24 [citado 2010 set 3];59(12 Suppl 6):S28-32. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12499468>
226. Thampakkul S, Ballow M. Replacement intravenous immune serum globulin therapy in patients with antibody immune deficiency. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* [Internet]. 2001;21(1):165-84. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L32062242>
227. Schiff RI, Rudd C, Johnson R, Buckley RH. Use of a new chemically modified intravenous IgG preparation in severe primary humoral immunodeficiency: Clinical efficacy and attempts to individualize dosage. *CLIN. IMMUNOL. IMMUNOPATHOL.* [Internet]. 1984;31(1):13-23. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0021354063&partnerID=40&md5=22201da583c818ad0d741a2b58495dd9>
228. Montanaro A, Pirofsky B. Prolonged interval high-dose intravenous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency states. *AM. J. MED.* [Internet]. 1984;76(3 A):67-72. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0021247574&partnerID=40&md5=78e845b51091e845063c4be9b34595e2>
229. Ochs HD, Fischer SH, Wedgwood RJ. Comparison of high-dose and low-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *AM. J. MED.* [Internet]. 1984;76(3 A):78-82. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0021259298&partnerID=40&md5=f918db633d309fd51c2ce59481fdd32e>
230. Zuhrie SR, Webster AD, Davies R, Fay AC, Wallington TB. A prospective controlled crossover trial of a new heat-treated intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* [Internet]. 1995 jan [citado 2011 nov 14];99(1):10-5. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7813100>
231. Pautard B, Hachulla E, Bagot d'Arc M, Chantreuil L. [Intravenous immunoglobulin (Endobulin) clinical tolerance: prospective therapeutic follow-up of 142 adults and children]. *Rev Med Interne* [Internet]. 2003 ago [citado 2011 nov 15];24(8):505-13. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888171>
232. Berger M, Pinciario PJ, Althaus A, Ballow M, Daffern P, Moy J, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Flebogamma(registered trademark) 5% [immune globulin intravenous (human)] for

- replacement therapy in primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2004;24(4):389-96. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L39005571>
233. Immune globulin subcutaneous (Human): Vivaglobn(registered trademark) - For the treatment of primary immunodeficiency diseases. P T [Internet]. 2009;34(6 PART 2):1-21. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354957432>
234. Berger M. L-proline-stabilized human IgG: Privigen(registered trademark) 10% for intravenous use and Hizentra(registered trademark) 20% for subcutaneous use. *Immunother.* [Internet]. 2011;3(2):163-76. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361291463>
235. van der Meer JWM, van Beem RT, Robak T, Deptala A, Strengers PFW. Efficacy and safety of a nanofiltered liquid intravenous immunoglobulin product in patients with primary immunodeficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis.* 2011 ago;101(2):138-46.
236. Pirofsky B. Clinical use of a new pH 4.25 intravenous immunoglobulin preparation (gamimune-N). *J. INFECT.* [Internet]. 1987;15(SUPPL. 1):29-37. Available de: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0023280892&partnerID=40&md5=f3e1cbddc907a6fec887396c0dc36255>
237. Schiff RI, Williams LW, Nelson RP, Buckley RH, Burks W, Good RA. Multicenter crossover comparison of the safety and efficacy of Intraglobin-F with Gamimune-N, Sandoglobulin, and Gammagard in patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 1997 jan [citado 2011 nov 14];17(1):21-8. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049782>
238. Ochs HD, Pinciario PJ. Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2004 maio [citado 2011 nov 14];24(3):309-14. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15114062>
239. Matamoros N, De Gracia J, Hernández F, Pons J, Alvarez A, Jiménez V. A prospective controlled crossover trial of a new presentation (10% vs. 5%) of a heat-treated intravenous immunoglobulin. *Int. Immunopharmacol.* [Internet]. 2005 mar [citado 2011 nov

- 14];5(3):619-26. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15683857>
240. Berger M, Cunningham-Rundles C, Bonilla FA, Melamed I, Bichler J, Zenker O, et al. Carimune NF Liquid is a safe and effective immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2007 set [citado 2011 nov 14];27(5):503-9. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17479360>
241. Berger M. A multicenter, prospective, open label, historically controlled clinical trial to evaluate efficacy and safety in primary immunodeficiency diseases (PID) patients of Flebogamma 5% DIF, the next generation of Flebogamma. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2007 nov [citado 2011 nov 14];27(6):628-33. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909953>
242. Kallenberg CGM. A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic advantages over a lyophilized product in the treatment of primary immunodeficiency. *Clin. Exp. Immunol.* [Internet]. 2007 dez [citado 2011 nov 14];150(3):437-41. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956584>
243. Piguet D, Tosi C, Lüthi J-M, Andresen I, Juge O. Redimune NF Liquid, a ready-to-use, high-concentration intravenous immunoglobulin therapy preparation, is safe and typically well tolerated in the routine clinical management of a broad range of conditions. *Clin. Exp. Immunol.* [Internet]. 2008 abr [citado 2011 nov 14];152(1):45-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241226>
244. Ballow M. Clinical experience with Flebogamma 5% DIF: a new generation of intravenous immunoglobulins in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin. Exp. Immunol.* [Internet]. 2009 set [citado 2011 nov 14];157 Suppl 1:22-5. Available de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630866>
245. Berger M, Pinciari PJ, Althaus A, Ballow M, Chouksey A, Moy J, et al. Efficacy, pharmacokinetics, safety, and tolerability of flebogamma (registered trademark) 10% DIF, a high-purity human intravenous immunoglobulin, in primary immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2010;30(2):321-9. Available de:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50728310>
246. Sleasman JW, Duff CM, Dunaway T, Rojavin MA, Stein MR. Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, privigen(registered trademark), at different infusion rates. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2010;30(3):442-8. Available de:

- <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50825029>
247. Simoens S. Treatment of primary immunodeficiency with Kiovig: a literature review. *Adv Ther* [Internet]. 2010 mar [citado 2010 ago 30];27(3):142-9. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422472>
248. Kreuz W, Erdös M, Rossi P, Bernatowska E, Espanol T, Maródi L. A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect®, a novel intravenous immunoglobulin preparation. *Clin. Exp. Immunol.* [Internet]. 2010 set [citado 2011 nov 14];161(3):512-7. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20550545>
249. Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley RH, Cunningham-Rundles CH, Fireman P, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous immunoglobulin preparation, IGIV-C, 10% (Gamunex(trademark), 10%). *Vox Sang.* [Internet]. 2003;84(3):202-10. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36514177>
250. Wolf HH, Davies SV, Borte M, Caulier MT, Williams PE, Bernuth HV, et al. Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: Studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Vox Sang.* [Internet]. 2003;84(1):45-53. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36564985>
251. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int. Immunopharmacol.* [Internet]. 2003 set [citado 2011 nov 14];3(9):1325-33. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890430>
252. Bjorkander J, Nikoskelainen J, Leibl H, Lanbeck P, Wallvik J, Lumio JT, et al. Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox Sang.* [Internet]. 2006;90(4):286-93. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43625533>
253. Church JA, Leibl H, Stein MR, Melamed IR, Rubinstein A, Schneider LC, et al. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary

- immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2006;26(4):388-95. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44051386>
254. Krasovec S, Ornani A, Oleastro M, Rosenzweig S, Roy A, Perez L, et al. Efficacy and tolerability of an Argentine intravenous immunoglobulin in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2007;27(2):227-32. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46348717>
255. Debes A, Bauer M, Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam(registered trademark): A 10-year prospective observation study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* [Internet]. 2007;16(9):1038-47. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L47422854>
256. Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, et al. Safety and efficacy of Privigen(registered trademark), a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* [Internet]. 2009;29(1):137-44. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50282316>
257. Immune globulin intravenous (human), 10% liquid: Privigen(registered trademark) - For the treatment of primary immunodeficiency diseases. P T [Internet]. 2009;34(6 PART 3):1-20. Available de: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354957431>
258. McPherson M, Arango P, Fox H, Lauver C, McManus M, Newacheck PW, et al. A new definition of children with special health care needs. *Pediatrics* [Internet]. 1998 jul [citado 2012 abr 6];102(1 Pt 1):137-40. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9714637>
259. Tatsch Neves E, Evangelista Cabral I. A fragilidade clínica e a vulnerabilidade social das crianças com necessidades especiais de saúde. *Revista Gaúcha de Enfermagem* [Internet]. 2008 [citado 2012 abr 5];29(2):182. Available de: <http://seer.ufrgs.br/index.php/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/5533/3150>
260. Furtado MC de C, Lima RAG. Brincar no hospital: subsídios para o cuidado de enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*

- [Internet]. 1999 dez [citado 2012 abr 5];33(4):364-9. Available de: http://www.scielo.br.ez68.periodicos.capes.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62341999000400007&lang=pt&lng=
261. Pedrosa AM, Monteiro H, Lins K, Pedrosa F, Melo C. Diversão em movimento: um projeto lúdico para crianças hospitalizadas no Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil [Internet]. 2007 mar [citado 2012 abr 5];7(1):99-106. Available de: http://www.scielo.br.ez68.periodicos.capes.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292007000100012&lang=pt&lng=
262. Maia EBS, Ribeiro CA, Borba RIH de. Compreendendo a sensibilização do enfermeiro para o uso do brinquedo terapêutico na prática assistencial à criança. Revista da Escola de Enfermagem da USP [Internet]. 2011 ago [citado 2012 abr 5];45(4):839-46. Available de: http://www.scielo.br.ez68.periodicos.capes.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000400007&lang=pt&lng=
263. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o componente especializado da assistência farmacêutica / From exceptionality to lines of care: the specialized component of pharmaceutical care. 1º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
264. Neves ET, Cabral IE. Empowerment of women caregiver of children with special health care needs. Texto & Contexto - Enfermagem [Internet]. 2008 set [citado 2012 abr 5];17(3):552-60. Available de: http://www.scielo.br.ez68.periodicos.capes.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000300017&lang=pt&lng=
265. Pinto JP, Ribeiro CA, Pettengill MM, Balieiro MMFG. Family-centered care and its application in pediatric nursing. Revista Brasileira de Enfermagem [Internet]. 2010 fev [citado 2012 abr 5];63(1):132-5. Available de: http://www.scielo.br.ez68.periodicos.capes.gov.br/scielo.php?pid=S0034-71672010000100022&script=sci_arttext
266. Mikkelsen G, Frederiksen K. Family-centred care of children in hospital – a concept analysis. Journal of Advanced Nursing [Internet]. 2011 maio 1 [citado 2012 abr 5];67(5):1152-62. Available de: <http://onlinelibrary.wiley.com.ez68.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/j.1365-2648.2010.05574.x/abstract;jsessionid=04FEBF753FA1D7821372F282326E97E5.d03t02>

267. Harrison TM. Family-Centered Pediatric Nursing Care: State of the Science. *Journal of Pediatric Nursing* [Internet]. 2010 out [citado 2012 abr 5];25(5):335-43. Available de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882596309000396>
268. Pimenta EAG, Collet N. Dimension of nursing and family care to hospitalized children: conceptions of nursing. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. 2009 set [citado 2012 abr 5];43(3):622-9. Available de: http://www.scielo.br.ez68.periodicos.capes.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342009000300018&lang=pt&tlng=
269. Coyne I, O'Neill C, Murphy M, Costello T, O'Shea R. What does family-centred care mean to nurses and how do they think it could be enhanced in practice. *Journal of Advanced Nursing* [Internet]. 2011 dez 1 [citado 2012 abr 5];67(12):2561-73. Available de: <http://onlinelibrary.wiley.com.ez68.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/j.1365-2648.2011.05768.x/abstract;jsessionid=29752BC1D4408A5A5DFC50D07A9CAA9B.d03t02>
270. Wernet M, Ângelo M. Mobilizando-se para a família: dando um novo sentido à família e ao cuidar. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. 2003 mar [citado 2012 abr 5];37(1):19-25. Available de: http://www.scielo.br.ez68.periodicos.capes.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342003000100003&lang=pt&tlng=
271. Tyrrel MAR, Carvalho V de. *Programas Nacionais de Saúde Materno-Infantil. Impacto Político-Social e Inserção da Enfermagem*. 1^o ed. Rio de Janeiro: EEAN-UFRJ; 1993.
272. Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet* [Internet]. 2011 jun 11 [citado 2012 abr 5];377(9782):2042-53. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561659>
273. Cabral IE. Desafios e perspectivas do cuidar de Enfermagem na saúde da criança. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2009;13(4):691-3.
274. Tyrrel MAR, Cabral IE. A pesquisa em enfermagem nas Américas. *Rev Bras Enferm*. 2010;63(1):104-10.
275. U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2010 [citado 2010 ago 28]. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/>

276. Embase | Biomedical Answers [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://www.embase.com/info/>
277. CINAHL Plus with Full Text, EBSCO Publishing [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://www.ebscohost.com/academic/cinahl-plus-with-full-text/>
278. SciVerse Scopus | SciVerse [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://www.info.sciverse.com/scopus>
279. Portal de Evidências em Saúde [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=pt>
280. CAPES - Banco de Teses [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://capesdw.capes.gov.br/capesdw/>
281. Immune Deficiency Foundation [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://primaryimmune.org/>
282. ASBAI - Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://www.asbai.org.br/secao.asp?s=28>
283. Grupo de Estudo de Imunopediatria [Internet]. [citado 2012 mar 27]. Available de: <http://www.bragid.org.br/>

APÊNDICES

**APÊNDICE A – Indicações para uso de IGIV em âmbito nacional
conforme Consulta Pública 36 de 20/05/2004**

TIPO DE INDICAÇÃO	DESCRIÇÃO	DOENÇAS INCLUÍDAS
Indicações Formais	São baseadas em evidências científicas decorrentes de estudos controlados, randomizados e com amostragem adequada, que demonstrem a eficácia das imunoglobulinas. As imunoglobulinas se constituem, neste caso, no tratamento de escolha da doença ou, pelo menos, no tratamento de segunda intenção, quando a abordagem clássica se mostra ineficaz	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia de reposição em pacientes com hipo ou agamaglobulinemia congênita ou adquirida 2. Infecções recorrentes em crianças com AIDS 3. Prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro e de infecções em transplantes de medula óssea alogênicos 4. Doença de <i>Kawasaki</i> 5. Púrpura trombocitopênica idiopática 6. Síndrome de <i>Güillain-Barré</i> 7. Púrpura neonatal alo-imune 8. Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de <i>Lyell</i>)
Indicações Aceitáveis	Resultantes de trabalhos controlados e randomizados, mas com pequenas amostragens que mostrem que o tratamento com as imunoglobulinas produz resultados positivos. Indicações aceitáveis também podem resultar de trabalhos não controlados ou não randomizados ou, ainda, trabalhos observacionais, mas com grande amostragem, ou trabalhos abertos realizados em diversos centros diferentes e que apresentem resultados concordantes. Nestas indicações, as imunoglobulinas podem ser o tratamento de escolha, quando não houver outras terapias eficazes, ou ser uma terapêutica adjuvante, em situações clínicas graves	<ol style="list-style-type: none"> 1. Polirradiculoneuropatias desmielinizantes crônicas

TIPO DE INDICAÇÃO	DESCRIÇÃO	DOENÇAS INCLUÍDAS
Indicações Experimentais	Propostas a partir de relatos esporádicos de casos ou a de estudos de pequeno porte, que sugerem um efeito benéfico ou, ainda, quando os resultados dos estudos controlados forem contraditórios. Indicações experimentais seriam, também, algumas doenças graves, para as quais não há outros tratamentos disponíveis e em que as imunoglobulinas podem trazer um benefício potencial, ao menos, teoricamente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prevenção de abortos recorrentes 2. Asma brônquica 3. Inibidor adquirido de fator VIII 4. Inibidor adquirido de fator de <i>von Willebrand</i> 5. Anemia hemolítica autoimune 6. Neutropenia Autoimune 7. Lupus eritematoso sistêmico 8. Rejeição de transplante renal e de órgãos sólidos 9. Epilepsia pediátrica intratável 10. Dengue hemorrágica 11. Doença de <i>Behçet</i> 12. Artrite reumatóide juvenil grave 13. Doença hemolítica perinatal 14. Prevenção de infecções em recém-nascidos
Indicações Não Fundamentadas	As situações clínicas para quais os estudos controlados mostram que as imunoglobulinas não têm nenhum efeito positivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Autismo 2. Anemia aplástica 3. Anemia de <i>Diamond-Blackfan</i> 4. AIDS em adultos 5. Infecção por rotavirus e enterocolite necrotizante em neonatos 6. Síndrome da fadiga crônica 7. Fibrose cística

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

APÊNDICE B – Descrição das bases de dados utilizadas na revisão sistemática

Base de Dados	Descrição
PUBMED	Constitui-se como um serviço <i>on-line</i> de acesso a informações científicas de saúde, organizado e mantido pelo governo norte-americano através do <i>National Center for Biotechnology Information</i> ; da <i>U.S. National Library of Medicine</i> e do <i>National Institute of Health</i> (275). O <i>National Center for Biotechnology Information</i> (NCBI) promove o progresso das ciências da saúde através do provimento de acesso à informação biomédica e genômica(275). Nessa base, foram utilizadas palavras derivadas de terminologia estruturada e padronizada para a referida busca do MeSH ^{§§§} (<i>Medical Subject Headings</i>), que se constitui um vocabulário padronizado para indexação dos artigos nas bases do PubMed(275)
EMBASE	É um banco de dados organizado pela Elsevier™ altamente versátil, polivalente e atualizado que cobre a mais importante da literatura biomédica internacional (inclusive com a base Medline) desde 1947 até os dias atuais. A referida base, além da ampla cobertura de artigos científicos da área de saúde possui ênfase em Medicina Baseada em Evidências (MBE) incluindo revisões sistemáticas com cobertura e indexação de periódicos e artigos relevantes para o desenvolvimento e utilização de dispositivos médicos(276). Nessa base, foram utilizadas palavras derivadas de terminologia estruturada e padronizada para a referida busca do Emtree™****, que se constitui um vocabulário estruturado hierarquicamente, controlado, para Biomedicina e Ciências Biológicas, relacionado aos artigos citados na Embase(276)
CINAHL With Full text	É uma base de dados em saúde organizada pela EBSCO® e se caracteriza por ser a fonte mais abrangente do mundo do texto completo das revistas de enfermagem com texto completo(277). Nessa base, também foram utilizadas as palavras derivadas de terminologia estruturada e padronizada para a referida busca do MeSH
Scopus	É uma base organizada pela Elsevier®, se caracteriza como a maior base de resumos e referências bibliográficas de literatura científica revisada por pares(278). Como essa base não utiliza vocabulário controlado optou-se por utilizar termos semelhantes aos do vocabulário controlado MeSH

^{§§§} MeSH is the U.S. National Library of Medicine's controlled vocabulary used for indexing articles for MEDLINE/PubMed. MeSH terminology provides a consistent way to retrieve information that may use different terminology for the same concepts.

^{****} Emtree is Elsevier's Life Science Thesaurus. It is a hierarchically structured, controlled vocabulary, for Biomedicine and related Life Sciences.

BVS - Portal de Evidências	É uma base organizada pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e tem finalidade de reunir, organizar e oferecer acesso integrado a fontes de informação em saúde de melhor nível de evidência de acordo com a metodologia proposta pela Medicina Baseada em Evidências (MBE), bem como acesso a fontes de informação sobre a própria metodologia MBE(279). Utiliza como fontes de informação as bases LILACS, <i>Cochrane Library</i> , <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , diretrizes clínicas do Ministério da Saúde do Brasil, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade e <i>National Guideline Clearinghouse</i> (Estados Unidos), Portal de Revistas da BVS, LIS – Localizador de Informação em Saúde, além de sites da Internet avaliados e eventos relacionados à metodologia MBE(279). Nessa base, foram utilizadas palavras do vocabulário estruturado trilingue DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) organizado pela BIREME para servir como uma linguagem única na indexação de artigos de revistas científicas, livros, anais de congressos, relatórios técnicos, e outros tipos de materiais, assim como para ser usado na pesquisa e recuperação de assuntos da literatura científica nas fontes de informação disponíveis na BVS(279). O DeCS foi desenvolvido a partir do MeSH
LILACS	É uma base constante da BVS e se caracteriza como o mais importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe, há 26 anos contribuindo para o aumento da visibilidade, acesso e qualidade da informação em saúde na Região. Nessa base, também foram utilizadas palavras do vocabulário estruturado trilingue DeCS
Banco de Teses da CAPES	É uma base governamental brasileira que abriga teses e dissertações produzidas no país. Essa base objetiva facilitar o acesso a informações desses trabalhos realizados nos programas de pós-graduação do país(280). Essa base faz parte do Portal de Periódicos da Capes/MEC(280). Como não trabalha com vocabulário controlado, foram utilizadas palavras-chave que recuperaram os resultados de busca mais ampliados
Sociedades de Especialistas	Immune Deficiency Foundation (IDF) é uma instituição norte-americana sem fins lucrativos, que desde 1980 vem fornecendo informações precisas e oportunas para os pacientes com IDP(281). É administrada por um Conselho de Curadores e apoiado por um Comitê Consultivo Médico(281); Revista da ASBAI é uma publicação bimestral da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia(282); BRAGID é um grupo brasileiro ligado às imunodeficiências primárias, que objetiva: realizar a educação de médicos sobre diagnóstico e tratamento das IDP Brasil; desenvolver rede de laboratórios por todo o país; estabelecer rede de comunicação entre os centros de referências para diagnóstico e tratamento de IDP(283).

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

APÊNDICE C – Estratégia e expressão de busca por base de dados e resultado correspondente

PUBMED - Busca A			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage	"Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh]	1436
2	Immunoglobulins, Intravenous/drug effects	"Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]	7
3	Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use	"Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]	7064
4	Immunologic Deficiency Syndromes	"Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	235983
5	#1 OR #2 OR #3	("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]	7069
6	#5 AND #4	((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	775
7	#5 AND #4 AND Meta-Analysis	((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]	2
8	#5 AND #4 AND Practice Guideline	((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Practice Guideline[ptyp]	6
9	#5 AND #4 AND Clinical Trial	((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp]	96
10	#5 AND #4 AND Review	((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Review[ptyp]	188

11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	<p>(((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]) OR (((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Practice Guideline[ptyp])) OR (((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp])) OR (((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh] OR "Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh]) OR "Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Review[ptyp]))</p>	286
----	-----------------------	---	-----

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

PUBMED - Busca B			
	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects	"Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh]	927
2	#1 AND Meta-Analysis	"Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]	3
3	#1 AND Practice Guideline	"Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Practice Guideline[ptyp]	9
4	#1 AND Clinical Trial	"Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp]	167
5	#1 AND Review	"Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Review[ptyp]	224
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	((("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Practice Guideline[ptyp])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Review[ptyp])	398

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

PUBMED (sobreposições) – Buscas A e B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Busca A	((((((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]))) AND ("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp])) OR (((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]))) AND ("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Practice Guideline[ptyp])) OR (((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]))) AND ("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp])) OR (((("Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/drug effects"[Mesh])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]))) AND ("Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh] AND Review[ptyp]))	286
2	Busca B	((("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Practice Guideline[ptyp])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects"[Mesh] AND Review[ptyp]))	398
3	#1 AND #2	(#1) AND #2	77

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

EMBASE – Busca A			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulin exp/intravenous AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND [humans]/lim AND [embase]/lim	17431
2	Practice guideline AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	154771
3	Humoral immune deficiency AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'humoral immune deficiency' AND [humans]/lim AND [embase]/lim	6353
4	Immune deficiency AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'immune deficiency' AND [humans]/lim AND [embase]/lim	124992
5	Immunoglobulin deficiency AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'immunoglobulin deficiency' AND [humans]/lim AND [embase]/lim	5891
6	#1 AND #2	'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	805
7	#3 AND #6	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	45
8	#4 AND #6	'immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	102
9	#5 AND #6	'immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	38
10	#7 OR #8 OR #9	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim	102
11	#10 AND ('article'/it OR 'review'/it)	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it)	81

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

EMBASE – Busca B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulin exp/intravenous AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND [humans]/lim AND [embase]/lim	17431
2	Immunoglobulin exp/adverse reactions AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim	2821
3	Humoral immune deficiency AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'humoral immune deficiency' AND [humans]/lim AND [embase]/lim	6353
4	Immune deficiency AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'immune deficiency' AND [humans]/lim AND [embase]/lim	124992
5	Immunoglobulin deficiency AND Humans (limit) AND Embase (limit)	'immunoglobulin deficiency' AND [humans]/lim AND [embase]/lim	5891
6	#1 AND #2	'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim	1766
7	#3 AND #6	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim	217
8	#4 AND #6	'immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim	398
9	#5 AND #6	'immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim	185
10	#7 OR #8 OR #9	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR ('immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim) OR ('immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim)	398
11	#10 AND ('article'/it OR 'review'/it)	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR ('immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim) OR ('immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)	340

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

EMBASE (sobreposições) – Buscas A e B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Busca A	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it)	81
2	Busca B	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR ('immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim) OR ('immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)	340
3	#1 AND #2	'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR 'immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'practice guideline'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it) AND 'humoral immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim OR ('immune deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim) OR ('immunoglobulin deficiency'/exp AND 'immunoglobulin'/exp/dd_iv AND 'immunoglobulin'/exp/dd_ae AND [humans]/lim AND [embase]/lim) AND ('article'/it OR 'review'/it)	26

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

CINAHL – Busca A			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/AD")	189
2	Immunoglobulins, Intravenous/drug effects	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/DE")	1005
3	Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/TU")	458
4	Immunologic Deficiency Syndromes	(MH "Immunologic Deficiency Syndromes")	407
5	#1 OR #2 OR #3	S1 or S2 or S3	1005
6	#5 AND #4	S4 and S5	60
7	#5 AND #4 Limit: exclude MEDLINE records	S4 and S5 AND Limiters - Exclude MEDLINE records	7

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

CINAHL – Busca B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/AE")	95
2	#1 AND Meta-Analysis	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/AE") Limiters - Publication Type: Meta Analysis	0
3	#1 AND Practice Guideline	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/AE") Limiters - Publication Type: Practice Guidelines	2
4	#1 AND Clinical Trial	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/AE") Limiters - Publication Type: Clinical Trial	7
5	#1 AND Review	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/AE") Limiters - Publication Type: Review	10
6	#3 OR #4 OR #5	S3 or S4 or S5	18
7	#6 Limit: exclude MEDLINE records	S6 AND Limiters - Exclude MEDLINE records	1

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

CINAHL – Busca B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects	(MH "Immunoglobulins, Intravenous/AE")	95
2	#1 Limit: exclude MEDLINE records	S1 AND Limiters - Exclude MEDLINE records	20

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

Scopus – Busca A			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulins, Intravenous/administration and dosage	(TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(administration dosage)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)	293
2	Immunoglobulins, Intravenous/drug effects	(TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(drug effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)	4182
3	Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use	(TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)	1952
4	Primary immunodeficiency	TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)	15217
5	#1 OR #2 OR #3	((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(administration dosage)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(drug effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal))	5508
6	#5 AND #4	(TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(administration dosage)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(drug effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)))	160

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

Scopus – Busca B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Immunoglobulins, Intravenous/adverse effects	(TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(adverse effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)	787
2	Primary immunodeficiency	TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)	15217
3	#1 AND #2	((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(adverse effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal))	54

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

Scopus (sobreposições) - Busca A e B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Busca A	(TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(administration dosage)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(drug effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)))	160
2	Busca B	((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(adverse effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal))	54
3	#1 OR #2	((TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(administration dosage)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(drug effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)))) OR (((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(adverse effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal))))	165
4	#1 AND #2	((TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(administration dosage)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal))))	49

		<p>SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(drug effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) OR ((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(therapeutic use)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)))) AND (((TITLE-ABS-KEY(intravenous immunoglobulin) AND TITLE-ABS-KEY(adverse effects)) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)) AND (TITLE-ABS-KEY(primary immunodeficiency) AND DOCTYPE(ar OR re) AND SUBJAREA(mult OR medi OR nurs OR heal)))</p>	
--	--	--	--

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

BVS - Portal de Evidências – Busca A			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Imunoglobulinas intravenosas	mh:"Imunoglobulinas Intravenosas"	581
2	Síndromes de Imunodeficiência	mh:"Síndromes de Imunodeficiência"	63
3	#1 AND #2	mh:"Imunoglobulinas Intravenosas" AND mh:"Síndromes de Imunodeficiência"	15

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

BVS - Portal de Evidências – Busca B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Imunoglobulinas intravenosas/efeitos adversos	mh:"Imunoglobulinas Intravenosas/efeitos adversos"	100
2	Síndromes de Imunodeficiência	mh:"Síndromes de Imunodeficiência"	63
3	#1 AND #2	mh:"Imunoglobulinas Intravenosas/efeitos adversos" AND mh:"Síndromes de Imunodeficiência"	8

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

LILACS – Busca A			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Imunoglobulinas intravenosas	mh:"Imunoglobulinas Intravenosas"	80
2	Síndromes de Imunodeficiência	mh:"Síndromes de Imunodeficiência"	226
3	#1 AND #2	mh:"Imunoglobulinas Intravenosas" AND mh:"Síndromes de Imunodeficiência"	3

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

LILACS – Busca B			
#	Estratégia de Busca	Expressão de Busca	Resultados da Busca
1	Imunoglobulinas intravenosas/efeitos adversos	mh:"Imunoglobulinas Intravenosas/efeitos adversos"	7

Fonte: elaboração do próprio autor da Tese.

**APÊNDICE D – IGH e globulinas hiperimunes licenciadas no Brasil
pela ANVISA (atualizado até 25/03/2012)**

1. Resultados da busca do princípio ativo: *“IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL”*

Número de Produtos nesta página : 18					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
BLAUMUNO	116370048	250000010119913	BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 58.430.828/0001-60	Publicado Deferimento	04/2016
VIGAM	123610005	250000292589661	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	05/2012
FLEBOGAMMA 5%	136410002	253510016630075	GRIFOLS BRASIL LTDA - 02.513.899/0001-71	Publicado Deferimento	
GAMAGLOBULINA IM GRIFOLS	136410006	253510036830134	GRIFOLS BRASIL LTDA - 02.513.899/0001-71	Publicado Deferimento	02/2017
GAMUNEX	123610074	25351659426200919	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	10/2015
IMUNOGLOBULIN	116370044	253510031710041	BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 58.430.828/0001-60	Publicado Deferimento	09/2015
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL LIOFILIZADA	131380007	253510193210010	FUNDAÇÃO DO SANGUE - 64.161.375/0001-16	Publicado Deferimento	03/2006
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 6%	116370016	250000281979803	BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 58.430.828/0001-60	Publicado Deferimento	09/2004
INTRAGAM P	123610057	25351254933200589	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	02/2011
KEYVEN	154840006	25351172786200791	MACROFARMA QUÍMICA E FARMACÊUTICA INDUSTRIAL LTDA - 04.313.687/0001-76	Publicado Deferimento	02/2013
OCTAGAM	139710001	250000072559640	OCTAPHARMA BRASIL LTDA - 02.552.927/0001-60	Publicado Deferimento	07/2015
PENTAGLOBIN	109140018	2599200659171	BIOTEST FARMACÊUTICA LTDA - 33.348.731/0001-81	Publicado Deferimento	11/2016
SANDOGLOBULINA	101510120	25351630905200815	CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - 62.969.589/0001-98	Publicado Deferimento	10/2014
SANDOGLOBULINA	123610050	253510020090250	MEIZLER BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	05/2012
Tegeline	163070005	25351010608200697	LFB - HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA LTDA - 07.207.572/0001-95	Publicado Deferimento	07/2016
VENIMMUNA N	101510110	250000049399437	CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - 62.969.589/0001-98	Publicado Deferimento	12/2010
FLEBOGAMMA 5%	136410002	253510016630075	GRIFOLS BRASIL LTDA - 02.513.899/0001-71	Publicado Deferimento	09/2015

Fonte: Base de dados para consulta de produtos e medicamentos da ANVISA. Disponível no endereço eletrônico:
http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp

2. Resultados da busca do princípio ativo: "IMUNOGLOBULINA G HUMANA INTACTA"

Número de Produtos nesta página : 2					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
IMUNOGLOBULINA G HUMANA INTACTA	121550043	250000193199466	ENGEFARMA PRODS. FARMACÊUTICOS LTDA. - 71.992.770/0001-06	Publicado Deferimento	03/2005
ENDOBULIN S/D	106830163	25351441101200509	BAXTER HOSPITALAR LTDA - 49.351.786/0001-80	Publicado Deferimento	06/2016

Fonte: Base de dados para consulta de produtos e medicamentos da ANVISA. Disponível no endereço eletrônico:
http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp

3. Resultados⁺⁺⁺ da busca do princípio ativo: "IMUNOGLOBULINA"

Número de Produtos nesta página : 10****					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
ARMOGLOBULINA P	101510089	2599100722579	CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - 62.969.589/0001-98	Publicado Deferimento	06/2009
BERIGLOBINA	101510105	2599201797662	CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - 62.969.589/0001-98	Publicado Deferimento	04/2013
ENDOBULIN S/D	106830163	25351441101200509	BAXTER HOSPITALAR LTDA - 49.351.786/0001-80	Publicado Deferimento	06/2016
IG VENA N I V	102980344	25351041813200351	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51	Deferido	09/2009
GAMIMUNE N 5%	100820105	250000144139366	ABBOTT PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA. - 60.499.639/0001-95	Publicado Deferimento	01/2005

Fonte: Base de dados para consulta de produtos e medicamentos da ANVISA. Disponível no endereço eletrônico:
http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp

+++ Já excluídas as imunoglobulinas que não se referem ao uso em IDP.

**** Nesse total estão incluídas as imunoglobulinas que não se referem ao uso em IDP.

ANEXOS

ANEXO A – Correlação das IDP com manifestações clínicas típicas

Table 3. Primary Immunodeficiency Disorders: Examples of Typical Clinical Presentations

Category of immunodeficiency and examples	Characteristic presentation
Antibody deficiencies XLA, ARA, CVID, SIGAD, IGGSD, SAD, THI, hypogam	Recurrent sinopulmonary infections with encapsulated bacteria
Cellular deficiencies IL-12/IFN- γ axis AIRE mutations	Atypical mycobacterial and salmonella infections Mucocutaneous candidiasis and autoimmune endocrinopathy
Combined deficiencies SCID Wiskott-Aldrich syndrome	Failure to thrive, diarrhea, opportunistic infection, rash Thrombocytopenia with bleeding and bruising, eczema, recurrent infection with encapsulated organisms
Ataxia telangiectasia DiGeorge syndrome CD40 ligand deficiency	Chronic sinopulmonary disease, cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia, malignancy Hypocalcemic seizures due to hypoparathyroidism, cardiac disease, abnormal facies, infection Recurrent, serious pyogenic infections (also opportunistic infections)
Phagocyte defects Chronic granulomatous disease Leukocyte adhesion deficiency	Deep-seated infection, abscess with granuloma formation Recurrent serious bacterial infections, delayed separation of the umbilical cord; poor wound healing, lack of pus
Hyper-IgE syndrome	Chronic dermatitis, recurrent serious infection of lungs with pneumatoceles; skin infections, bone fragility, failure to shed primary teeth
Complement deficiencies Early classical pathway components Late components C3 and regulatory components	Autoimmune disease and bacterial infections Neisserial infection Recurrent infections with encapsulated bacterial

Abbreviations: AIRE, autoimmune regulator; ARA, autosomal recessive agammaglobulinemia; CVID, common variable immunodeficiency; hypogam, hypogammaglobulinemia; IFN- γ , interferon- γ ; IGGSD, IgG subclass deficiency; IL-12, interleukin 12; SAD, specific antibody deficiency; SCID, severe combined immunodeficiency; SIGAD, selective IgA deficiency; THI, transient hypergammaglobulinemia of infancy; XLA, X-linked agammaglobulinemia.

Fonte: Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. *Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency*. Ann. Allergy Asthma Immunol 2005 94(5) Suppl 1):S1-63

ANEXO B – Classificação das Imunodeficiências Primárias - 2009
segundo a IUIS *Expert Committee on Primary*
Immunodeficiencies

Table 1: T and B cell immunodeficiencies

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated Features/atypical presentation	Inheritance	Molecular defect/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs**
1. T⁻B⁺ SCID*							
(a) γ c deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells Leaky cases may present with low to normal T and/or NK cells	XL	Defect in γ chain of receptors for IL-2, -4, -7, -9, -15, -21	Rare
(b) JAK3 deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells Leaky cases may present with variable T and/or NK cells	AR	Defect in Janus activating kinase 3	Very rare
(c) IL7R α deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Normal NK cells	AR	Defect in IL-7 receptor α chain	Very rare
(d) CD45 deficiency	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal γ/δ T cells	AR	Defect in CD45	Extremely rare
(e) CD3 δ /CD3 ϵ /CD3 ζ deficiency	Markedly Decreased	Normal	Decreased	Normal NK cells No γ/δ T cells	AR	Defect in CD3 δ CD3 ϵ or CD3 ζ chains of T cell antigen receptor complex	Very rare
(f) Coronin-1A deficiency	Markedly decreased	Normal	Decreased	Detectable thymus	AR	Defective thymic egress of T cells and T cell locomotion	Extremely rare
2. T⁻B⁻ SCID*							
(a) RAG 1/2	Markedly	Markedly	Decreased	Defective VDJ	AR	Defect of recombinase	Rare

deficiency	decreased	decreased		recombination May present with Omenn syndrome		activating gene (RAG) 1 or 2	
(b) DCLRE1C (Artemis) deficiency	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Defective VDJ recombination, radiation sensitivity May present with Omenn syndrome	AR	Defect in Artemis DNA recombinase-repair protein	Very rare
(c) DNA PKcs deficiency	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	[widely studied <i>scid</i> mouse defect]	AR	Defect in DNAPKcs Recombinase repair protein	Extremely rare
(d) Adenosine deaminase (ADA) deficiency	Absent from birth (null mutations) or progressive decrease	Absent from birth or progressive decrease	Progressive decrease	Costochondral junction flaring, neurological features, hearing impairment, lung and liver manifestations. Cases with partial ADA activity may have a delayed or milder presentation	AR	Absent ADA, elevated lymphotoxic metabolites (dATP, S-adenosyl homocysteine)	Rare
(e) Reticular dysgenesis	Markedly decreased	Decreased or normal	Decreased	Granulocytopenia, deafness	AR	Defective maturation of T, B and myeloid cells (stem cell defect) Defect in mitochondrial adenylate kinase 2.	Extremely rare
3. Omenn	Present;	Normal or	Decreased,	Erythroderma,	AR	Hypomorphic	Rare

syndrome***	restricted heterogeneity	decreased	except increased IgE	eosinophilia, adenopathy, hepatosplenomegaly		mutations in RAG1/2, Artemis, IL-7R α , RMRP, ADA, DNA Ligase IV, γ C	
4. DNA ligase IV deficiency	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, facial dysmorphisms, radiation sensitivity May present with Omenn syndrome or with a delayed clinical onset.	AR	DNA ligase IV defect, impaired nonhomologous end joining (NHEJ)	Very rare
5. Cernunnos deficiency	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, in utero growth retardation, radiation sensitivity	AR	Cernunnos defect, impaired NHEJ	Very rare
6. CD40 ligand deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, thrombocytopenia; hemolytic anemia, biliary tract and liver disease, opportunistic infections	XL	Defects in CD40 ligand (CD40L) caused defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	Rare
7. CD40 deficiency	Normal	IgM ⁺ and IgD ⁺ B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, gastrointestinal and liver/biliary tract disease, opportunistic infections	AR	Defects in CD40 cause defective isotype switching and impaired dendritic cell signaling	Extremely rare
8. Purine	Progressive	Normal	Normal or	Autoimmune	AR	Absent PNP, T-cell and	Very rare

nucleoside phosphorylase deficiency (PNP)	decrease		decreased	haemolytic anaemia, neurological impairment		neurologic defects from elevated toxic metabolites (e.g. dGTP)	
9. CD3γ deficiency	Normal, but reduced TCR expression	Normal	Normal		AR	Defect in CD3 γ	Extremely rare
10. CD8 deficiency	Absent CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects of CD8 α chain	Extremely rare
11. ZAP-70 deficiency	Decreased CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects in ZAP-70 signaling kinase	Very rare
12. Ca⁺⁺ channel deficiency	Normal counts, defective TCR mediated activation	Normal counts	Normal	Autoimmunity, anhydrotic ectodermic dysplasia, non-progressive myopathy	AR	Defect in Orai-1, a Ca ⁺⁺	Extremely rare
					AR	channel component Defect in Stim-I, a Ca ⁺⁺ sensor	
13. MHC class I deficiency	Decreased CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vasculitis	AR	Mutations in <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> or <i>TAPBP</i> (tapasin) genes giving MHC class I deficiency	Very rare
14. MHC class II deficiency	Normal number, decreased CD4 cells	Normal	Normal or decreased		AR	Mutation in transcription factors for MHC class II proteins (<i>C2TA</i> , <i>RFX5</i> , <i>RFXAP</i> , <i>RFXANK</i> genes)	Rare

15. Winged helix deficiency (Nude)	Markedly decreased	Normal	Decreased	Alopecia, abnormal thymic epithelium, impaired T cell maturation [widely studied nude mouse defect]	AR	Defects in forkhead box N1 transcription factor encoded by <i>FOXP1</i> , the gene mutated in nude mice	Extremely rare
16. CD25 deficiency	Normal to modestly decreased	Normal	Normal	Lymphoproliferation (lymphadenopathy, hepatosplenomegaly), autoimmunity (may resemble IPEX syndrome), impaired T-cell proliferation	AR	Defects in IL-2Ra chain	Extremely rare
17. STAT5b deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal	Growth-hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, autoimmunity	AR	Defects of STAT5b, impaired development and function of $\gamma\delta$ T cells, Treg and NK cells, impaired T-cell proliferation	Extremely rare
18. Itk deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal or decreased		AR	EBV associated lymphoproliferation	Extremely rare
19. DOCK8 deficiency	Decreased	Decreased	Low IgM, increased IgE	Recurrent respiratory infections. Extensive cutaneous viral and bacterial (staph.) infections, susceptibility to cancer, hypereosinophilia, severe atopy, low NK cells	AR	Defect in <i>DOCK8</i>	Very rare

Table 2: Predominantly Antibody Deficiencies

Disease	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic Defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells					
a) Btk deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	XL	Mutations in <i>BTK</i>	rare
b) μ heavy chain deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in μ heavy chain	very rare
c) λ 5 deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in λ 5	extremely rare
d) Iga deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in Iga	extremely rare
e) Ig β deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells	AR	Mutations in Ig β	extremely rare
f) BLNK deficiency	All isotypes decreased	Severe bacterial infections	AR	Mutations in <i>BLNK</i>	extremely rare

Disease	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic Defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
g) Thymoma with immunodeficiency	All isotypes decreased	normal numbers of pro-B cells Bacterial and opportunistic infections; autoimmunity	None	Unknown	rare
2. Severe reduction in at least 2 serum immunoglobulin isotypes with normal or low numbers of B cells					
a) Common variable immunodeficiency disorders*	Low IgG and IgA and/or IgM	Clinical phenotypes vary: most have recurrent bacterial infections, some have autoimmune, lymphoproliferative and/or granulomatous disease	Variable	Unknown	relatively common
b) ICOS deficiency	Low IgG and IgA and/or IgM	-	AR	Mutations in <i>ICOS</i>	extremely rare
c) CD19 deficiency	Low IgG, and IgA and/or IgM	-	AR	Mutations in <i>CD19</i>	extremely rare
d) TACI deficiency**	Low IgG and IgA and/or IgM	-	AD or AR or complex	Mutations in <i>TNFRSF13B</i> (TACI)	very common
e) BAFF receptor deficiency**	Low IgG and IgM	Variable clinical	AR	Mutations in <i>TNFRSF13C</i>	extremely

Disease	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic Defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
		expression		(BAFF-R)	rare
3. Severe reduction in serum IgG and IgA with normal/elevated IgM and normal numbers of B cells					
a) CD40L deficiency ^{***}	IgG and IgA decreased; IgM may be normal or increased; B cell numbers may be normal or increased	Opportunistic infections, neutropenia, autoimmune disease	XL	Mutations in <i>CD40L</i> (also called <i>TNFSF5</i> or <i>CD154</i>)	rare
b) CD40 deficiency ^{***}	Low IgG and IgA; normal or raised IgM	Opportunistic infections, neutropenia, autoimmune disease	AR	Mutations in <i>CD40</i> (also called <i>TNFRSF5</i>)	extremely rare
c) AID deficiency ^{*****}	IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR	Mutations in <i>AICDA</i> gene	very rare
d) UNG deficiency ^{****}	IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR	Mutation in <i>UNG</i>	extremely rare

4. Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells

Disease	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic Defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
a) Ig heavy chain mutations and deletions	One or more IgG and/or IgA subclasses as well as IgE may be absent	May be asymptomatic	AR	Mutation or chromosomal deletion at 14q32	Relatively common
b) κ chain deficiency	All immunoglobulins have lambda light chain	Asymptomatic	AR	Mutation in Kappa constant gene	Extremely rare
c) Isolated IgG subclass deficiency	Reduction in one or more IgG subclass	Usually asymptomatic; may have recurrent viral/ bacterial infections	Variable	Unknown	Relatively common
d) IgA with IgG subclass deficiency	Reduced IgA with decrease in one or more IgG subclass;	Recurrent bacterial infections in majority	Variable	Unknown	Relatively common
e) Selective IgA deficiency	IgA decreased/ absent	Usually asymptomatic; may have recurrent infections with poor antibody responses to carbohydrate antigens; may have allergies or autoimmune disease. A few cases progress to CVID, others coexist with CVID in the same family.	Variable	Unknown	Most common

Disease	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic Defects/presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
5. Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells	Normal	Inability to make antibodies to specific antigens	Variable	Unknown	Relatively common
6. Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells	IgG and IgA decreased	Recurrent moderate bacterial infections	Variable	Unknown	common

Table 3: Other well-defined immunodeficiency syndromes.

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1. Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	Progressive decrease, Abnormal lymphocyte responses to anti-CD3	Normal	Decreased IgM: antibody to polysaccharides particularly decreased; often increased IgA and IgE	Thrombocytopenia with small platelets; eczema; lymphomas; autoimmune disease; IgA nephropathy; bacterial and viral infections. XL thrombocytopenia is a mild form of WAS, and XL neutropenia is caused by missense mutations in the GTPase binding domain of WASP	XL	Mutations in <i>WASP</i> ; cytoskeletal defect affecting haematopoietic stem cell derivatives	Rare
2. DNA repair defects (other than those in Table 1)							
(a) Ataxia-telangiectasia	Progressive decrease	Normal	Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Ataxia; telangiectasia; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased alpha fetoprotein and X-ray sensitivity; chromosomal instability	AR	Mutations in <i>ATM</i> ; disorder of cell cycle check-point and DNA double-strand break repair	Relatively common

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(b) Ataxia-telangiectasia like disease (ATLD)	Progressive decrease	Normal	Antibodies variably decreased	Moderate ataxia; pulmonary infections; severely increased radiosensitivity	AR	Hypomorphic mutations in <i>MRE11</i> ; disorder of cell cycle checkpoint and DNA double-strand break repair	Very rare
(c) Nijmegen breakage syndrome	Progressive decrease	Variably reduced	Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased	Microcephaly; bird-like face; lymphomas; solid tumors; ionizing radiation sensitivity; chromosomal instability	AR	Hypomorphic mutations in <i>NBS1 (Nibrin)</i> ; disorder of cell cycle checkpoint and DNA double-strand break repair	Rare
(d) Bloom Syndrome	Normal	Normal	Reduced	Short stature; bird like face; sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia; lymphoma; chromosomal instability	AR	Mutations in <i>BLM</i> ; RecQ like helicase	Rare
(e) Immunodeficiency with centromeric instability and	Decreased or normal	Decreased or normal	Hypogammaglobulinemia; variable antibody deficiency	Facial dysmorphic features; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption;	AR	Mutations in DNA methyltransferase <i>DNMT3B</i> , resulting in	Very rare

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
facial anomalies (ICF)				multiradial configurations of chromosomes 1, 9, 16; no DNA breaks		defective DNA methylation	
(f) PMS2 Deficiency (Class Switch recombination [CSR] deficiency due to defective mismatch repair)	Normal	Switched and non-switched B cells are reduced	Low IgG and IgA, elevated IgM, abnormal antibody responses	Recurrent infections; café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumor	AR	Mutations in PMS2, resulting in defective CSR-induced DNA double strand breaks in Ig switch regions	Very rare
3. Thymic defects							
DiGeorge anomaly (Chromosome 22q11.2 deletion syndrome)	Decreased or Normal	Normal	Normal or decreased	Conotruncal malformation; abnormal facies; large deletion (3Mb) in 22q11.2 (or rarely a deletion in 10p)	<i>De novo</i> defect or AD	Contiguous gene defect in 90% affecting thymic development; mutation in <i>TBX1</i>	Common
4. Immune-osseous dysplasias							
(a) Cartilage hair hypoplasia	Decreased or Normal; impaired lymphocyte	Normal	Normal or reduced. Antibodies variably decreased	Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair,	AR	Mutations in <i>RMRP</i> (RNase MRP RNA)	Rare

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
	proliferation*			bone marrow failure, autoimmunity, susceptibility to lymphoma and other cancers, impaired spermatogenesis, neuronal dysplasia of the intestine		Involved in processing of mitochondrial RNA and cell cycle control	
(b) Schimke syndrome	Decreased	Normal	Normal	Short stature, spondiloepiphyseal dysplasia, intrauterine growth retardation, nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure	AR	Mutations in <i>SMARCA1</i> Involved in chromatin remodeling	Very rare
5. Comel-Netherton Syndrome	Normal	Switched and non-switched B cells are reduced	Elevated IgE and IgA Antibody variably decreased	Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis, increased bacterial infections, failure to thrive	AR	Mutations in <i>SPINK5</i> resulting in lack of the serine protease inhibitor LEKTI, expressed in epithelial cells	Rare
6. Hyper-IgE syndromes							

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(HIES)							
(a) AD-HIES (Job Syndrome)	Normal Th-17 cells decreased	Normal	Elevated IgE; specific antibody production decreased	Distinctive facial features (broad nasal bridge), eczema, osteoporosis and fractures, scoliosis, failure/delay of shedding primary teeth, hyperextensible joints, bacterial infections (skin and pulmonary abscesses/pneumatoceles) due to Staphylococcus aureus, candidiasis	AD Often <i>de novo</i> defect	Dominant-negative heterozygous mutations in <i>STAT 3</i>	Rare
(b) AR-HIES				No skeletal and connective tissue abnormalities;	AR		
	Normal	Normal	Elevated IgE	i) susceptibility to intracellular bacteria (Mycobacteria, Salmonella), fungi and viruses		Mutation in <i>TYK2</i>	Extremely rare
	Reduced	Reduced	Elevated IgE, low IgM	ii) recurrent respiratory infections; extensive cutaneous viral and staphylococcal		Mutation in <i>DOCK8</i>	Very rare

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
	Normal	Normal	Elevated IgE	infections, increased risk of cancer, severe atopy with anaphylaxis iii) CNS hemorrhage, fungal and viral infections		Unknown	Extremely rare
7. Chronic mucocutaneous candidiasis	Normal	Normal	Normal	Chronic mucocutaneous candidiasis, impaired delayed-type hypersensitivity to candida antigens, autoimmunity, no ectodermal dysplasia	AD, AR, sporadic	Unknown	Very rare
8. Hepatic venoocclusive disease with immunodeficiency (VODI)	Normal (Decreased memory T cells)	Normal (Decreased memory B cells)	Decreased IgG, IgA, IgM	Hepatic veno-occlusive disease; <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia; thrombocytopenia; hepatosplenomegaly	AR	Mutations in <i>SP110</i>	Extremely rare
9. XL-Dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome)	Progressive decrease	Progressive decrease	Variable	Intrauterine growth retardation, microcephaly, nail dystrophy, recurrent infections, digestive tract involvement, pancytopenia, reduced number and function of	XL	Mutations in Dyskerin (<i>DKC1</i>)	Very rare

Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/Presu med Pathogenesis	Relative frequenc y among PIDs
				NK cells			

Table 4: Diseases of immune Dysregulation

Disease	Circulating T Cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic defects, Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1. Immuno-deficiency with/hypopigmentation							
(a) Chediak-Higashi syndrome	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, giant lysosomes, low NK and CTL activities, heightened acute-phase reaction, late-onset primary encephalopathy	AR	Defects in <i>LYST</i> , impaired lysosomal trafficking	Rare
(b) Griscelli Syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, low NK and CTL activities, heightened acute phase reaction, encephalopathy in some patients	AR	Defects in <i>RAB27A</i> encoding a GTPase in secretory vesicles	Rare
(c) Hermansky-Pudlak syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, neutropenia, low NK and CTL activity, increased bleeding	AR	Mutations of <i>AP3B1</i> gene, encoding for the α subunit of the AP-3 complex	Extremely rare
2. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) syndromes							

Disease	Circulating T Cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic defects, Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(a) Perforin deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>PRF1</i> ; perforin, a major cytolytic protein	Rare
(b) Munc 13-D deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>MUNC13D</i> required to prime vesicles for fusion	Rare
(c) Syntaxin 11 deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK activity	AR	Defects in <i>STX11</i> , involved in vesicle trafficking and fusion	Very rare
3. Lymphoproliferative syndromes							
(a) XLP1, SH2D1A deficiency	Normal	Normal or reduced	Normal or low immunoglobulins	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including hepatitis, aplastic anaemia, lymphoma	XL	Defects in <i>SH2D1A</i> encoding an adaptor protein regulating intracellular signals	Rare
(b) XLP2, XIAP deficiency	Normal	Normal or reduced	Normal or low immunoglobulins	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including splenomegaly, hepatitis, hemophagocytic syndrome,	XL	Defects in <i>XIAP</i> encoding an inhibitor of apoptosis	Very rare

Disease	Circulating T Cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic defects, Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(c) ITK deficiency	Modestly decreased	Normal	Normal or decreased	lymphoma EBV-associated lymphoproliferation	AR	Mutations in <i>ITK</i>	Extremely rare
4. Syndromes with autoimmunity							
(a) Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)							
(i) CD95 (Fas) defects, ALPS type 1a	Increased CD4 ⁻ CD8 ⁻ double negative (DN) T cells	Normal	Normal or increased	Splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, defective lymphocyte apoptosis increased lymphoma risk	AD (rare severe AR cases)	Defects in <i>TNFRSF6</i> , cell surface apoptosis receptor; in addition to germline mutations, somatic mutations cause a similar phenotype	Rare
(ii) CD95L (Fas ligand) defects, ALPS type 1b	Increased DN T cells	Normal	Normal	Splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, defective lymphocyte apoptosis, SLE	AD AR	Defects in <i>TNFSF6</i> , ligand for CD95 apoptosis receptor	Extremely rare
(iii) Caspase 10 defects, ALPS type 2a	Increased DN T cells	Normal	Normal	Adenopathy, splenomegaly, autoimmune disease,	AD	Defects in <i>CASP10</i> , intracellular	Extremely rare

Disease	Circulating T Cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic defects, Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
(iv) Caspase 8 defects, ALPS type 2b	Slightly increased DN T cells	Normal	Normal or decreased	defective lymphocyte apoptosis Adenopathy, splenomegaly, recurrent bacterial and viral infections, defective lymphocyte apoptosis and activation;	AD	apoptosis pathway Defects in <i>CASP8</i> , intracellular apoptosis and activation pathways	Extremely rare
(v) Activating N-Ras defect, N-Ras ALPS	Increased DN T cells	Elevation of CD5 B cells	Normal	Adenopathy, splenomegaly, leukemia, lymphoma, defective lymphocyte apoptosis following IL-2 withdrawal	AD	Defect in <i>NRAS</i> encoding a GTP binding protein with diverse signaling functions, activating mutations impair mitochondrial apoptosis	Extremely rare
(b) APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	Normal	Normal	Normal	Autoimmune disease, particularly of parathyroid, adrenal and other endocrine organs plus candidiasis, dental enamel hypoplasia and other abnormalities	AR	Defects in <i>AIRE</i> , encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance	Rare
(c) IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy,	Lack of CD4+ CD25+ FOXP3+	Normal	Elevated IgA, IgE	Autoimmune diarrhea, early onset diabetes, thyroiditis,	XL	Defects in <i>FOXP3</i> , encoding a T cell transcription factor	Rare

Disease	Circulating T Cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated Features	Inheritance	Genetic defects, Presumed Pathogenesis	Relative frequency among PIDs
enteropathy (X-linked)	regulatory T cells			hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema			
(d) CD25 deficiency	Normal to modestly decreased	Normal	Normal	Lymphoproliferation, autoimmunity, impaired T cell proliferation	AR	Defects in IL-2R α chain	Extremely rare

Table 5: Congenital defects of phagocyte number, function, or both

	Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defect – presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
1.–2.	Severe congenital neutropenias	N	Myeloid differentiation	Subgroup with myelodysplasia	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase	Rare
		N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia	AD	<i>GFI1</i> : repression of elastase	Extremely rare
3.	Kostmann Disease	N	Myeloid differentiation	Cognitive and neurological defects*	AR	<i>HAX1</i> : control of apoptosis	Rare
4	Neutropenia with cardiac and urogenital malformations	N + F	Myeloid differentiation	Structural heart defects, urogenital abnormalities, and venous angiectasias of trunks and limbs	AR	<i>G6PC3</i> : abolished enzymatic activity of glucose-6-phosphatase and enhanced apoptosis of N and F	Very rare
5	Glycogen storage disease type 1b	N + M	Killing, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly, neutropenia	AR	<i>G6PT1</i> : Glucose-6-phosphate transporter 1	Very rare
6.	Cyclic neutropenia	N	?	Oscillations of other leukocytes and platelets	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase	Very rare
7.	X-linked neutropenia/ myelodysplasia	N + M	?	Monocytopenia	XL	<i>WASP</i> : Regulator of actin cytoskeleton (loss of autoinhibition)	Extremely rare
8.	P14 deficiency	N+L Mel	Endosome biogenesis	Neutropenia Hypogammaglobulinemia ↓CD8 cytotoxicity Partial albinism Growth failure	AR	<i>MAPBPIP</i> : Endosomal adaptor protein 14	Extremely rare
9.	Leukocyte	N + M +	Adherence	Delayed cord separation,	AR	<i>INTGB2</i> : Adhesion	Very rare

Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defect – presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
adhesion deficiency type 1	L + NK	Chemotaxis Endocytosis T/NK cytotoxicity	skin ulcers Periodontitis Leukocytosis		protein	
10. Leukocyte adhesion deficiency type 2	N + M	Rolling Chemotaxis	Mild LAD type 1 features plus hh-blood group plus mental and growth retardation	AR	<i>FUCT1</i> : GDP-Fucose transporter	Extremely rare
11. Leukocyte adhesion deficiency type 3	N + M + L + NK	Adherence	LAD type 1 plus bleeding tendency	AR	<i>KINDLIN3</i> : Rap1-activation of β 1–3 integrins	Extremely rare
12. Rac 2 deficiency	N	Adherence Chemotaxis O ₂ ⁻ production	Poor wound healing, leukocytosis	AD	<i>RAC2</i> : Regulation of actin cytoskeleton	Extremely rare: Regulation of actin cytoskeleton
13. β-actin deficiency	N + M	Motility	Mental retardation, short stature	AD	<i>ACTB</i> : Cytoplasmic Actin	Extremely rare
14. Localized juvenile Periodontitis	N	Formylpeptide induced chemotaxis	Periodontitis only	AR	<i>FPR1</i> : Chemokine receptor	Very rare
15. Papillon-Lefèvre Syndrome	N + M	Chemotaxis	Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis**	AR	<i>CTSC</i> : Cathepsin C activation of serine proteases	Very rare
16. Specific granule deficiency	N	Chemotaxis	N with bilobed nuclei	AR	<i>C/EBPE</i> : myeloid transcription factor	Extremely rare
17. Shwachman-Diamond Syndrome	N	Chemotaxis	Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, chondrodysplasia	AR	<i>SBDS</i>	Rare

Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defect – presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
18. X-linked chronic granulomatous disease (CGD)	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)	McLeod phenotype in a subgroup of patients	XL	<i>CYBB</i> : Electron transport protein (gp91phox)	Relatively common
19.– 21. Autosomal CGD's	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)		AR	<i>CYBA</i> : Electron transport protein (p22phox) <i>NCF1</i> : Adapter protein (p47phox) <i>NCF2</i> : Activating protein (p67phox)	Relatively common
22. IL-12 and IL-23 receptor β1 chain deficiency	L + NK	IFN-γ secretion	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IL12RB1</i> : IL-12 and IL-23 receptor β1 chain	Rare
23. IL-12p40 deficiency	M	IFN-γ secretion	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IL12B</i> : subunit of IL12/IL23	Very rare
24. IFN-γ receptor 1 deficiency	M + L	IFN-γ binding and signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR, AD	<i>IFNGR1</i> : IFN-γR ligand binding chain	Rare
25. IFN-γ receptor 2 deficiency	M + L	IFN-γ signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	<i>IFNGR2</i> : IFN-γR accessory chain	Very rare
26. STAT1 deficiency (2 forms)	M + L	IFN α/β, IFN-γ, IFN-λ and IL-27 signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> , <i>Salmonella</i> and <i>viruses</i>	AR	<i>STAT1</i>	Extremely rare
		IFN-γ signalling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AD	<i>STAT1</i>	Extremely rare

Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Gene defect – presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
27. AD hyper-IgE syndrome	L+M+N+ epithelial	IL-6/10/22/23 signalling	Distinctive facial features (broad nasal bridge); eczema; osteoporosis and fractures; scoliosis; failure/delay of shedding primary teeth; hyperextensible joints; bacterial infections (skin and pulmonary abscesses/pneumatocoles) due to <i>Staphylococcus aureus</i> ; candidiasis	AD	<i>STAT3</i>	Rare
28. AR hyper-IgE (TYK2 deficiency)	L+M+N+ others	IL-6/10/12/23/IFN- α /IFN- β signalling	Susceptibility to intracellular bacteria (<i>Mycobacteria</i> , <i>Salmonella</i>), <i>staphylococcus</i> and viruses.	AR	<i>TYK2</i>	Extremely rare

Table 6: Defects in Innate Immunity

Disease	Affected Cell	Functional Defect	Associated Features	Inheritance	Gene Defect/Presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)	Lymphocytes + Monocytes	NFκB signalling pathway	anhidrotic ectodermal dysplasia + specific antibody deficiency (lack of Ab response to polysaccharides) various infections (mycobacteria and pyogens)	XR	Mutations of <i>NEMO (IKBKG)</i> , a modulator of NF-κB activation	Rare
Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)	Lymphocytes + Monocytes	NFκB signalling pathway	anhidrotic ectodermal dysplasia + T cell defect + various infections	AD	Gain-of-function mutation of <i>IKBA</i> , resulting in impaired activation of NF-κB	Extremely rare
Interleukin-1 Receptor Associated kinase 4 (IRAK4) deficiency	Lymphocytes + Monocytes	TIR-IRAK signalling pathway	Bacterial infections (pyogens)	AR	Mutation of <i>IRAK4</i> , a component of TLR- and IL-1R- signaling pathway	Very rare
MyD88 deficiency	Lymphocytes + Monocytes	TIR-MyD88 signalling pathway	Bacterial infections (pyogens)	AR	Mutation of <i>MYD88</i> , a component of the TLR and IL-1R signaling pathway	Very rare
WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia infections, Myelokathexis) syndrome	Granulocytes + Lymphocytes	Increased response of the CXCR4 chemokine	Hypogammaglobulinemia, reduced B cell number, severe reduction of neutrophil count,	AD	Gain-of-function mutations of <i>CXCR4</i> , the receptor for CXCL12	Very rare

Disease	Affected Cell	Functional Defect	Associated Features	Inheritance	Gene Defect/Presumed pathogenesis	Relative frequency among PIDs
		receptor to its ligand CXCL12 (SDF-1)	warts/HPV infection			
Epidermodysplasia verruciformis	Keratinocytes and leukocytes	?	Human Papilloma virus (group B1) infections and cancer of the skin	AR	Mutations of <i>EVER1</i> , <i>EVER2</i>	Extremely rare
Herpes simplex encephalitis (HSE)	Central nervous system resident cells, epithelial cells and leukocytes	UNC-93B-dependent IFN- α , - β , and - λ , induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AR	Mutations of <i>UNC93B1</i>	Extremely rare*
Herpes simplex encephalitis (HSE)	Central nervous system resident cells, epithelial cells, dendritic cells, cytotoxic lymphocytes	TLR3-dependent IFN- α , - β , and - λ , induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AD	Mutations of <i>TLR3</i>	Extremely rare*
Trypanosomiasis		APOL-I	Trypanosomiasis	AD	Mutation in APOL-I	Extr. rare*

Table 7: Autoinflammatory Disorders

Disease	Affected cells	Functional defects	Associated Features	Inheritance	Gene defects	Relative frequency among PIDs
Familial Mediterranean Fever	Mature granulocytes, cytokine-activated monocytes.	Decreased production of pyrin permits ASC-induced IL-1 processing and inflammation following subclinical serosal injury; macrophage apoptosis decreased.	Recurrent fever, serositis and inflammation responsive to colchicine. Predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease.	AR	Mutations of <i>MEFV</i>	common
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	PMNs, monocytes	Mutations of 55-kD TNF receptor leading to intracellular receptor retention or diminished soluble cytokine receptor available to bind TNF	Recurrent fever, serositis, rash, and ocular or joint inflammation	AD	Mutations of <i>TNFRSF1A</i>	rare
Hyper IgD syndrome		Mevalonate kinase deficiency affecting cholesterol synthesis; pathogenesis of disease unclear	Periodic fever and leukocytosis with high IgD levels	AR	Mutations of <i>MVK</i>	rare
Muckle-Wells syndrome*	PMNs Monocytes	Defect in cryopyrin, involved in leukocyte apoptosis and NFkB signalling and IL-1	Urticaria, SNHL, amyloidosis. Responsive to IL-1R/antagonist	AD	Mutations of <i>CIAS1</i> (also called PYPAF1 or NALP3)	rare

Familial cold autoinflammatory syndrome*	PMNs, monocytes	processing same as above	Non-pruritic urticaria, arthritis, chills, fever and leukocytosis after cold exposure. Responsive to IL-1R/antagonist (Anakinra)	AD	Mutations of <i>CIAS1</i> Mutations of <i>NLRP12</i>	Very rare
Neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)*	PMNs, chondrocytes	same as above	Neonatal onset rash, chronic meningitis, and arthropathy with fever and inflammation responsive to IL-1R antagonist (Anakinra)	AD	Mutations of <i>CIAS1</i>	Very rare
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome	hematopoietic tissues, upregulated in activated T-cells	Disordered actin reorganization leading to compromised physiologic signaling during inflammatory response	Destructive arthritis, inflammatory skin rash, myositis	AD	Mutations of <i>PSTPIP1</i> (also called C2BP1)	Very rare
Blau syndrome	Monocytes	Mutations in nucleotide binding site of CARD15, possibly disrupting interactions with lipopolysaccharides and NF-κB signalling	Uveitis, granulomatous synovitis, camptodactyly, rash and cranial neuropathies, 30% develop	AD	Mutations of <i>NOD2</i> (also called CARD15)	rare

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)	Neutrophils, bone marrow cells	undefined	Crohn's disease Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, transfusion-dependent anemia, cutaneous inflammatory disorders	AR	Mutations of <i>LPIN2</i>	Very rare
DIRA(Deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist)	PMNs, Monocytes	Mutations in the IL1 receptor antagonist allows unopposed action of Interleukin 1	Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis and pustulosis.	AR	Mutations of <i>IL1RN</i>	Very rare

Table 8: Complement deficiencies

Disease	Functional Defect	Associated Features	Inheritance	Gene Defects	Relative frequency among PIDs
C1q deficiency	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC * -Faulty dissolution of immune complexes -Faulty clearance of apoptotic cells	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1q	Very rare
C1r deficiency*	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1r*	Very rare
C1s deficiency	-Absent C hemolytic activity	SLE-like syndrome; multiple autoimmune diseases	AR	C1s*	Extremely rare
C4 deficiency	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Faulty dissolution of immune complexes -Defective humoral immune response	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C4A and C4B [§]	Very rare
C2 deficiency**	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, vasculitis, polymyositis, pyogenic infections	AR	C2**	Rare
C3 deficiency	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Defective Bactericidal activity -Defective humoral immune response	Recurrent pyogenic infections	AR	C3	Very rare
C5 deficiency	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Defective Bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C5	Very rare
C6 deficiency	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Defective Bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C6	Rare
C7 deficiency	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Defective Bactericidal activity	Neisserial infections, SLE, vasculitis	AR	C7	Rare
C8a deficiency***	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Defective Bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8a	Very rare

Disease	Functional Defect	Associated Features	Inheritance	Gene Defects	Relative frequency among PIDs
C8b deficiency	-Absent C hemolytic activity, Defective MAC -Defective Bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8β	Very rare
C9 deficiency	-Reduced C hemolytic activity, Defective MAC -Defective Bactericidal activity	Neisserial infections ^{****}	AR	C9	Rare
C1 inhibitor deficiency	-Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2 -Spontaneous activation of the contact system with generation of bradykinin from high molecular weight kininogen	Hereditary angioedema	AD	C1 inhibitor	Relative common
Factor I deficiency	-Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Recurrent pyogenic infections, glomerulonephritis, hemolytic-uremic syndrome	AR	Factor I	Very rare
Factor H deficiency	-Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Hemolytic-uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis	AR	Factor H	Rare
Factor D deficiency	-Absent hemolytic activity by the alternate pathway	Neisserial infection	AR	Factor D	Very rare
Properdin deficiency	-Absent hemolytic activity by the alternate pathway	Neisserial infection	XL	Properdin	Rare
MBP deficiency ^{*****}	-Defective mannose recognition -Defective hemolytic activity by the lectin pathway.	Pyogenic infections with very low penetrance mostly asymptomatic	AR	MBP ^{*****}	Relative common

Disease	Functional Defect	Associated Features	Inheritance	Gene Defects	Relative frequency among PIDs
MASP2 deficiency	-Absent hemolytic activity by the lectin pathway	SLE syndrome, pyogenic infection	AR	MASP2	Extremely rare
Complement Receptor 3 (CR3) deficiency	-see LAD1 in Table V , above		AR	INTGB2	Rare
Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency	-Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding	Glomerulonephritis, atypical hemolytic uremic syndrome	AD	MCP	Very rare
Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency	-Erythrocytes highly susceptible to complement-mediated lysis	Hemolytic anemia, thrombosis	AR	CD59	Extremely rare
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	-Complement-mediated hemolysis	Recurrent hemolysis	Acquired X-linked mutation	PIGA	Relative common
Immunodeficiency associated with Ficolin 3 deficiency	Absence of complement activation by the Ficolin 3 pathway	Recurrent severe pyogenic infections mainly in the lungs	AR	FCN3	Extremely rare

Fonte:Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, et al. *Primary immunodeficiencies: 2009 update*. J. Allergy Clin. Immunol. 2009 dez 124(6):1161-78.

ANEXO C – Tabela de níveis de evidência e grau de recomendação do *GRADE*

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses †††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

EITHER a single result with a wide Confidence Interval

OR a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

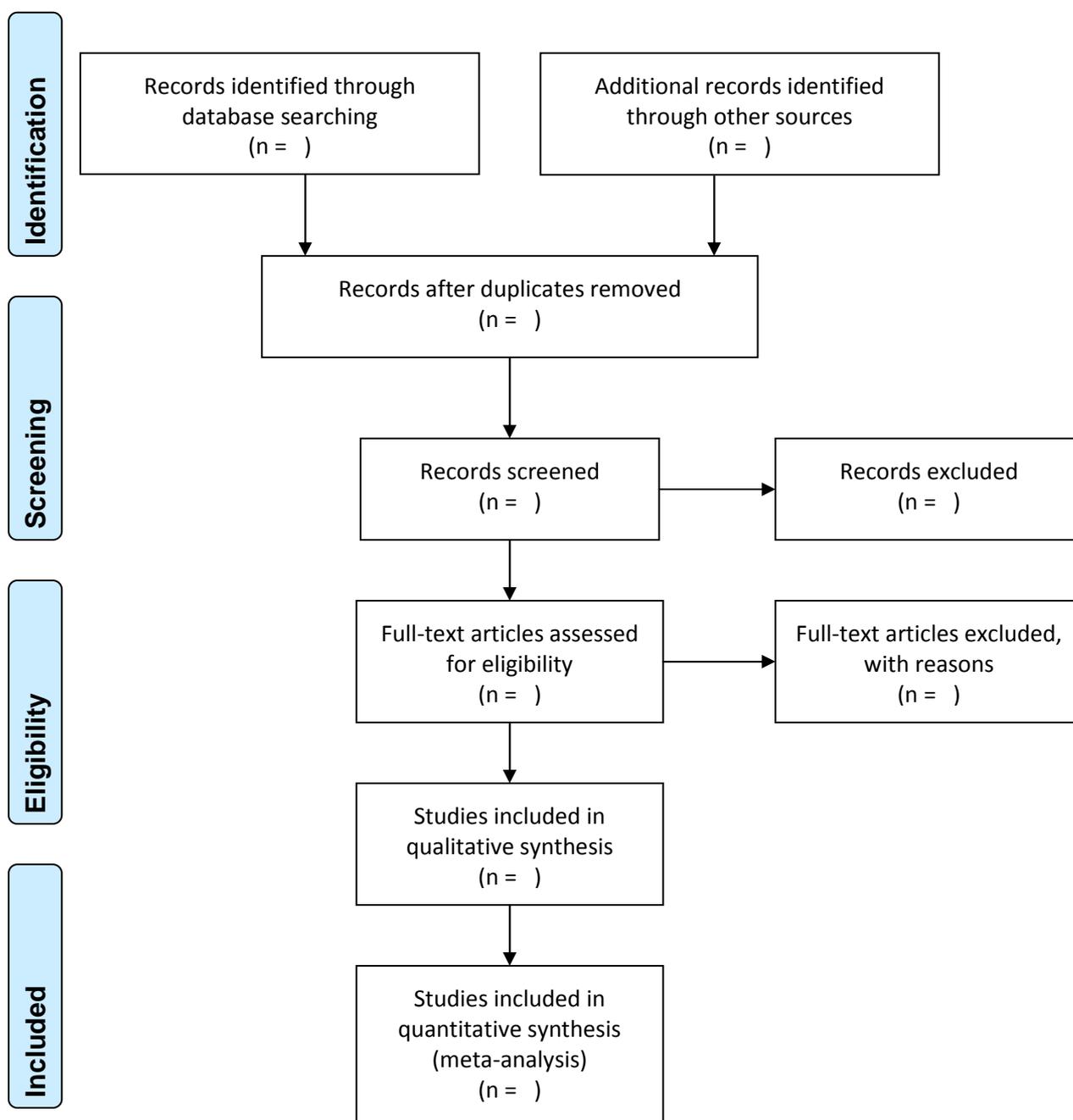
ANEXO D – *Checklist* das diretrizes do consenso do PRISMA

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.

Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

ANEXO E – Diagrama de fluxo do PRISMA



Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

